

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА
РЪКОВОДИТЕЛ КАТЕДРА: ДОЦ. Д-Р ИВАН ГЪЛЪБОВ, ДМ

ДОЦ. Д-Р ВИОЛЕТА МИХОВА ЙОТОВА, ДОКТОР

ОБЩО И АБДОМИНАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ - ПРЕНАТАЛНИ И
ПОСТНАТАЛНИ ВЛИЯНИЯ.
ЗНАЧЕНИЕ ЗА ПОВИШЕНИЯ РИСКОВ ПРОФИЛ ОТ ДЕТСКА
ВЪЗРАСТ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на научна степен
«Доктор на науките»

ВАРНА, 2012 год.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА

доц. д-р Виолета Михова Йотова, доктор

**ОБЩО И АБДОМИНАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ –
ПРЕНАТАЛНИ И ПОСТНАТАЛНИ ВЛИЯНИЯ.
ЗНАЧЕНИЕ ЗА ПОВИШЕНИЯ РИСКОВ ПРОФИЛ
ОТ ДЕТСКА ВЪЗРАСТ**

АВТОРЕФЕРАТ
на дисертация за присъждане на научна степен
«Доктор на науките»

Научна специалност: 03.01.50 - Педиатрия

Научно жури:

Проф. Д-р Сабина Захариева, дмн

Проф. Д-р Емилия Христова, дм

Проф. Д-р Румяна Рахнева, дмн

Доц. Д-р Калинка Коприварова, дм

Доц. Д-р Чайка Петрова, дм

Доц. д-р Кирил Христозов, дм

Доц. Д-р Иван Гълъбов, дм

ВАРНА, 2012 год.

Дисертационният труд е написан на 235 стандартни страници и е онагледен с 40 таблици и 23 фигури. Библиографската справка съдържа 484 заглавия, от които 27 на кирилица и 457 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на разширен Катедрен съвет към Катедрата по педиатрия и медицинска генетика, Медицински Университет, Варна.

Материалите по защитата се намират на разположение в Научния отдел на МУ-Варна, ул. «Марин Дринов» 55.

Дисертантката работи като доцент по педиатрия и началник на Многопрофилна специализирана детска клиника към УМБАЛ «Света Марина», Варна.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на _____ г. от 13 ч. в аудитория «Проф. Д-р Владимир Иванов», на територията на УМБАЛ «Св. Марина».

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. Най-често използвани съкращения в текста	4
ЧАСТ I. 1. ВЪВЕДЕНИЕ	5
2. Предпоставки	5
3. Цел и задачи	6
ЧАСТ II. УЧАСТНИЦИ И ОСНОВНИ ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МЕТОДИ	
<i>I. ПРОУЧВАНИЯ ПРИ РОДЕНИТЕ МГВ</i>	
I.A. ПРОУЧВАНЕ ТИП СЛУЧАЙ-КОНТРОЛА (2002 г.)	8
I.B. ПРОУЧВАНЕ ТИП СЛУЧАЙ-КОНТРОЛА (2007 г.)	12
<i>II. ПРОУЧВАНИЯ НА АКТУАЛНОТО СЪСТОЯНИЕ И УВЕЛИЧЕНИЕТО НА ЧЕСТОТАТА НА ОБЩОТО И АБДОМИНАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ СРЕД ДЕЦА И ЮНОШИ ОТ ГР. ВАРНА</i>	
II. A. Трансверзално проучване при ученици на 6 до 18 г. в-ст (2007 г.)	13
II. Б. Трансверзално проучване при деца на 3 до 5 г.(2009 г.)	14
II. С. Анализ на честотата на наднормено тегло и затлъстяване сред деца в предпубертетна възраст (9 год.) в периода 1990 - 2007 год.	15
<i>III. ПРОУЧВАНЕ ОТНОСНО ФАКТОРИТЕ, СВЪРЗАНИ С УВЕЛИЧАВАЩАТА СЕ ЧЕСТОТА НА ДЕТСКОТО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ, ВКЛ. ФАКТОРИТЕ, СВЪРЗАНИ С МГВ РАЖДАНЯ</i>	
III.A. Фактори от страна на детската популация	16
III.B. Фактори от страна на системата на здравно обслужване	16
III.C. Фактори от страна на околната среда	16
<i>IV. МЕТОДИ ЗА МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА ДАННИТЕ</i>	17
ЧАСТ III. РЕЗУЛТАТИ	
<u>I. ПРОУЧВАНИЯ ТИП СЛУЧАЙ-КОНТРОЛА (2002 и 2007 год.)</u>	
1. МГВ/АГВ АНТРОПОМЕТРИЧНИ И ПУБЕРТЕТНИ ПРОУЧВАНИЯ	19
2. АНАЛИЗ НА МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК, ПРОУЧВАНЕ I.B	28
3. АНАЛИЗ НА КАРДИОМЕТАБОЛИТНИЯ РИСК, ПРОУЧВАНЕ I.A	34
4. АНАЛИЗ НА КАРДИОРЕНАЛНИЯ РИСК ПРИ РОДЕНИТЕ МГВ	38
<u>II. ПРОУЧВАНЕ ОТНОСНО АКТУАЛНОТО СЪСТОЯНИЕ И УВЕЛИЧЕНИЕТО НА ЧЕСТОТАТА НА ОБЩОТО И АБДОМИНАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ СРЕД ДЕЦА И ЮНОШИ ОТ ГР. ВАРНА</u>	
1. Трансверзално проучване при ученици на 6 до 18 г. в-ст (2007 г.)	43
2. Трансверзално проучване при деца на 3 до 5 г.(2009 г.)	46
3. Анализ на честотата на наднормено тегло и затлъстяване сред деца в предпубертетна възраст (9 год.) в периода 1990 - 2007 год.	48
<u>III. ФАКТОРИ ОТ ЗНАЧЕНИЕ ЗА ДЕТСКОТО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ</u>	
1. Семейните фактори и увеличаващото се затлъстяване у нас	49
2. Проучване при лични лекари /ОПЛ/	50
3. Проучване върху влиянието на реклами, насочени към деца (2007 г.)	52
ОБСЪЖДАНЕ	53
ИЗВОДИ	64
ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	66
НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ПО ДИСЕРТАЦИЯТА	70

НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

АГВ	- адекватни за гестационната възраст
АДН	- адипонектин
АН	- артериално налягане
АХ	- артериална хипертония
БезММ	- безмастна маса
БО	- бъбречен обем
ГГВ	- големи за гестационната си възраст
ГК	- глюкокортикостероиди
ДАН	- диастолично артериално налягане
ДБО	- обем на десния бъбрек
ДР	- дължина при раждане
ЗД	- захарен диабет
ИБезММ	- индекс на безмастна маса
ИБС	- исхемична болест на сърцето
ИТМ	- индекс на телесна маса
ИУРР	- интраутеринна ретардация в растежа
КГ	- кръвна глюкоза
ЛБО	- обем на левия бъбрек
МГВ	- малки за гестационната си възраст
ММ	- мастна маса
МТ	- мастна тъкан
НГТ	- нарушен глюкозен толеранс
НТБ	- наддаване на тегло през бременността
ОГТТ	- орален глюкозо-толерансен тест
ПИ	- пондерален индекс
ПЧ	- пулсова честота
РХ	- растежен хормон
САН	- систолно артериално налягане
СИС	- социално-икономически статус
СС	- сърдечно-съдов(и)
ССЗ	- сърдечно-съдови заболявания
СЯПК	- синдром на яйчникова поликистоза
ТегР	- тегло при раждане
ТР	- таргетен ръст
УЗ	- ултразвук
ФО	- фамилна обремененост
%ТМ	- относителен дял на телесните мазнини
11 β -HSD-1/2	- 11 β -хидроксистероид дехидрогеназа тип 1/тип 2
DHEA-S	- дехидроепиандростерон-сулфат
HOMA-IR	- хомеостазен модел на инсулинова резистентност
IGF-I	- инсулиноподобен растежен фактор I
OR	- odds ratio=съотношение на шансовете
SDS	- индекс на стандартно отклонение (z-скор)
SHBG	- глобулин, свързващ половите стероиди

ЧАСТ I. 1. ВЪВЕДЕНИЕ

В последните години затлъстяването придобива такива глобални размери, че измества фокуса на вниманието от дългогодишни световни проблеми като напр. недोхранването. Всички прогнози се оказват неточни, защото темповете на увеличение са винаги по-бързи от предвижданията. Вече не е възможно да се намери кътче на Земята, където да няма затлъстели хора, като Балканите не правят изключение. У нас също увеличението е вече видимо в ежедневието, особено сред по-малките деца.

Рискът от асоциирана заболяемост е доказано по-голям при абдоминално затлъстяване. Клиничното значение на разпределението на мастните депа е по-слабо проучено, но непрекъснато се увеличават данните, подкрепящи връзката на абдоминалното натрупване на масти с повишен морбиден риск. У нас вече има тревожни данни за абдоминалното затлъстяване при деца /Галчева и съавт., 2009 г./. Общественото здравно значение на проблема изисква не само редовното му мониториране, но и успоредни мерки за неговото ограничаване. Все по-голяма е нуждата от превенция и работа с младите родители. За съжаление, най-успешните обществени мерки, които биха довели до бърз успех, са крайно непопулярни и невъзможни за въвеждане в съвременното общество. Възможните пък са атакувани от мощни индустрии каквито са хранителната, транспортната, медийната и др., които не разрешават ограничаване на пазарите им.

От друга страна, около 6-7% от децата се раждат малки за гестационната си възраст – състояние, вече прието като модел за повишен риск още от утробата (вж. феталната хипотеза на Баркър). В много популации се появяват данни за това, че малките размери, комбинирани с постнатално увеличение на мастната тъкан, водят до най-висок болестен риск. В миналото натрупването на масти е настъпвало на по-късна възраст, засягало е добре хранените още вътреутробно и постнатално, и е представлявало механизъм за оцеляване и увеличаване продължителността на живота. Сега е на път да се случи обратното. Засягат се все повече и по-рано все по-бедни и неприспособени популации. Проявяват се заболявания на възрастните в детска възраст, напр. тип 2 диабет. Как се обединяват малките размери при раждане, рисковият профил и затлъстяването и открива ли се повишен риск още в детска възраст при такова съчетание? В риск ли са децата у нас или „епидемията” от затлъстяване е илюзия? Настоящата работа ще се опита с научни средства да отговори поне частично на тези въпроси.

I. 2. ПРЕДПОСТАВКИ

Обобщението на съвременното научно познание относно:

- особеностите на родените с малки размери деца,
- пре/постнаталните влияния върху натрупването на мастна маса и свръхтегло,
- увеличаващите се данни относно връзката между малките размери при раждане, ранното и бързо постнатално наддаване на тегло, наднорменото тегло и затлъстяване и кардиометаболитните/кардиоренални проблеми при възрастни и при деца,

- все по-обхватната епидемия от затлъстяване сред деца и възрастни,
- пропагандирането на кърмене без граници,

Доведоха логично до формулирането на следните по-важни **предпоставки**, определили избора на темата на настоящата работа, нейната цел и основни задачи:

1. Безспорни данни за **връзка** между вътреутробната среда и затлъстяването, съответно свързаната с него заболяемост в по-късна възраст.
2. Данни за постоянно **увеличение** на постнаталното наваксване в растежа, особено на тегло, и за неблагоприятното му отражение върху разрастващата се епидемия от затлъстяване и свързаните с нея здравни последици.
3. Оскъдни и противоречиви данни за **пубертетното съзряване** при децата, родени МГВ, особено при момчетата.
4. Наличие на възможна за отграничаване и подходяща група за изследване – родените с малки размери деца **в перипубертетна възраст**, позволяваща да се изследва отражението на вътреутробната среда върху началото на пубертета и върху процеса на адренархе.
5. Огромен интерес към установими маркери на **повишен кардиоваскуларен, кардиометаболичен и кардиоренален риск** в детска възраст поради факта, че привличането на участници в проучвания в тази възраст е най-трудно и поради сравнително оскъдните и нееднозначни данни в литературата.
6. Интерес в световен мащаб към **влиянieto на мастната маса** и затлъстяването в постнаталния период като модифициращ и влошаващ бъдещото здраве фактор. Липса на подобни проучвания у нас.
7. Липсата на проучвания у нас относно **размерите на бъбреците** - важни за метаболизма и общото здраве, в перипубертетна възраст.
8. Наличие на **данни от предходно наше проучване** относно растежа и рисковите фактори при родените МГВ деца, установило основните характеристики на растежа от раждането до крайния им ръст, както и наличните кардиометаболични и кардиоренални фактори при завършване на растежа.
9. Наличие на няколко наши последователни лонгитудинални и срезови **антропометрични проучвания** (2000-2002 г. и 2007-2009 г.) с дизайн, позволяващ частични сравнения за преценка на динамиката в горепосочените явления в една и съща градска среда, в условията на повишаващо се благосъстояние и липса на природни катаклизми.
10. Оформяне в световен мащаб на схващането, че независимо от причините и последиците му и успоредно с проучването и лечението му, затлъстяването трябва да бъде обект на активни мерки за **превенция и ограничаване** на бурното му нарастване.

I. 3. ЦЕЛ:

Да се проучат зависимостите между малките размери при раждане, постнаталното наваксване в растежа и пубертетно развитие и някои маркери на

повишен риск от кардиоваскуларна, кардиометаболитна и кардиоренална заболяемост, както и ролята на общата и абдоминалната мастна маса, като се потърси специфичното значение на затлъстяването и тенденциите в общото му увеличение.

I. 4. ЗАДАЧИ:

1. Да се проучат факторите за раждане с малки размери и параметрите на растежа при родени МГВ здрави перипубертетни деца в зависимост от охранеността (ИТМ и ПИ) при раждане и генетичните дадености (родителския ръст), както и спрямо референтна група от родени АГВ деца. Да се проучат стойностите и динамиката в увеличението на ръста, теглото и ИТМ в няколко постнатални периода (2, 8 и 10 год. възраст) според МГВ/АГВ статуса при раждане.
2. Да се проучат разликите в количеството мастна, безмастна маса и абдоминална мастна маса (преценени чрез измерване на кожни гънки и ОТ) между родените МГВ и АГВ, както и техните корелации с някои рискови фактори.
3. Да се сравнят ИТМ и ОТ и производни показатели при родените МГВ деца с популационна референтна група (стандарт), както и да се извърши сравнение с исторически по-нова изследвана група родени МГВ и АГВ деца. Да се сравнят някои параметри, свързани с кърменето.
4. Да се проучи ранният стадий на пубертетно развитие на родени МГВ деца с цел установяване на възможни разлики с родени АГВ деца в основните му антропометрични и хормонални характеристики. Да се потърсят клинични и хормонални маркери за по-изразено адренархе при родените МГВ деца.
5. Да се потърсят разлики в някои основни маркери на метаболитен риск (КГ, НОМА-IR, адипонектин, SHBG, TNF- α , IL-6) и да се анализират възможните влияния от индивидуален и популационен характер.
6. Да се проучи отражението на намалените размери при раждане върху някои СС показатели (ПЧ и АН) при съпоставка със здрави АГВ контроли в перипубертетна възраст. Да се анализират възможните асоциации с други хормонални и органични фактори на риска.
7. Да се установят съществуващи разлики в бъбречните размери, обем и честотата на вродени аномалии на бъбреците като важен орган за регулация на АН и метаболизма в зрелия живот при МГВ юноши и контроли.
8. Да се потърсят връзките и взаимните влияния на горните параметри на риска, определян понастоящем като кардиоваскуларен, кардиометаболитен и кардиоренален.
9. Да се изработят изгладени персентилни референтни криви за антропометричните показатели ИТМ и ОТ при здрави градски български деца на възраст от 3 до 18 год.
10. Да се оценят реалностите, свързани с общо и абдоминално затлъстяване на деца в предучилищна възраст (3-5 г.).

11. Да се проучи динамиката в затлъстяването и свръхтеглото в предпубертетна възраст в няколко последователно проучени от нас детски популации (1992 г., 2002 г. и 2007 г.).

12. Да се анализират данни от горните проучвания, както и от допълнителни проучвания, като се идентифицират важни фактори от семейната и околната среда (фамилни фактори, физическа активност, експозиция на реклами и отношение на лекарите към детското затлъстяване), с цел набелязване на някои ефективни насоки за превенция.

ЧАСТ II. ПРОУЧВАНИЯ, УЧАСТНИЦИ И ОСНОВНИ МЕТОДИ

I. ПРОУЧВАНИЯ ПРИ РОДЕНИТЕ МГВ.

I.A. ПРОУЧВАНЕ ТИП СЛУЧАЙ-КОНТРОЛА В ПЕРИПУБЕРТЕТНА ВЪЗРАСТ ОТНОСНО РИСКА ОТ МАЛКИТЕ РАЗМЕРИ ПРИ РАЖДАНЕ.

Проучването включва родените през 1992 г. във Варна. През 2001 г. е прегледан архивът на тогавашните 2 родилни заведения – Окръжната и Акушеро-гинекологичната болници. За изчисление на индекса на стандартно отклонение ($SDS = [X - X_{ср.}] / SD$) като референтни са използвани данните от ретроспективното ни лонгитудинално проучване (1999-2000 г.), Табл. 1.

Табл. 1. Граници за дефиниция на раждане с малки размери в абсолютни стойности.

	Тегло (g)	Ръст (cm)
Момчета	2760	47.7
Момичета	2570	47.5

Родените малки за гестационната си възраст (МГВ) деца са дефинирани според критериите на Табл. 2. През 1992 г. **4630** деца са се родили в 2-те болници. Открити са **268 (5.79%)** МГВ деца. Тази честота е сходна с публикуваната у нас /Фесчиева/ и означава, че няма липсваща информация.

Табл. 2. Подбор на участниците в проучването.

<i>Критерии за включване</i>	<i>Критерии за изключване</i>
Точна дата на раждане от 01.01.1992 г. до 31.12.1992 г. вкл.	Дата на раждане извън този период
Място на раждане (Окръжна болница или АГ болница – Варна)	Липса на някои от посочените данни
Данни за гестационната възраст от Известието за раждане	
Поредност на раждането от I до III вкл.	Раждане след III-то поредно
Раждане от едноплодна бременност	Наличие на близнак/близнаци
Раждане в срок (38 - 42 г. с.)	Недоносеност по време
Р и/или $TegP \leq -2SDS$ (освен като контрола)	Ръст и/или $TegP > -2 SDS$
<u>Данни за тегло и ръст</u> при раждане при обследването поне две-три измервания до момента на изследването	Тежки хронични заболявания, особено такива, които се отразяват на пре- или постнаталния растеж, с изкл. на с-м на Silver-Russell
Писмено информирано съгласие от родителите/съгласие от детето	Несъгласие от родители/дете

Подготвена бе специална информация и родителите бяха поканени за участие по телефон или чрез писмо. Поканени са **129 деца (48.1%)**, с които успяхме да се свържем. Писмено информирано съгласие са дали родителите на **55 МГВ деца - 28 момичета и 27 момчета – 42.6%** от издирените, **20.5%** от всички, родени МГВ деца, което прави проучването популационно. Прегледът на демографските данни не дава основание да се допуска някакво изкривяване на резултатите при подбора на участващите. Децата дадоха съгласие за участие под надзора на родителите (“assent”).

Дизайнът на проучването е **тип “случай-контрол”**, като приелите да участват МГВ деца доведоха по едно здраво дете с родителите му, родено през същата година с адекватни за гестационната си възраст (АГВ) размери, без роднинска връзка, но от същото училище/социална среда. Така са включени общо **43 АГВ (27 момичета и 16 момчета)** деца, отговарящи на критериите.

Протоколът се базира на следните подходи и методи:

За събиране на данните бе разработена специална анкетна карта. Гестационната възраст (г.в.) във всички изследвани ЛАК беше отразена като «концептуална възраст» според данните за последната редовна менструация на майката /Тероуио/. Данните за ръста и теглото са взети от ЛАК през 3 мес. през I-та година и 1х годишно след това. След прилагане на критериите в крайния анализ останаха **1087** измервания за Р и Т на 98 деца, ср. по **12.1** изм. на дете.

При възможност данните са представяни като индекс на стандартно отклонение (SDS, z-скор). За оценка на охраненост при раждане по-подходящ показател е т. нар. ПИ (kg/m^3), $\text{ПИ} = \text{Тегло (kg)} / \text{ръст}^3 (\text{m}^3)$. Симетричност е приемана при $\text{ПИ} > 25 \text{ kg/m}^3$. Индексът на телесна маса ИТМ (kg/m^2), е изчислен по стандартната формула ($\text{ИТМ} = \text{Тегло (kg)} / \text{ръст}^2 (\text{m}^2)$).

Изследванията се проведеха в Кат. по педиатрия и медицинска генетика на Мед. университет – Варна. Децата идваха с родителите, като след антропометрия и вземането на кръв, е давана възможност за закуска, докато трае анкетата и антропометрията на родителите. Всички изследвания са извършени в 1 ден, като всеки ден са изследвани между 4 и 8 участника.

Анкетен метод

Проведено е **структурирано интервю** с родителите на участниците по специално разработен въпросник. Основната част от въпросите за майките касаят протичането на бременността и раждането, антропометричните им характеристики по време на бременността и налични хронични заболявания у родителите. Друга група въпроси засяга размерите при раждане на родителите и другите им деца. Втората група от въпроси касае развитието на детето в ранната възраст – перинатален период, кърмаческо хранене, боледуване. Третата част от въпроси подробно изяснява фамилната обремененост (ФО) със ССЗ, затлъстяване, диабет и пр. Ако липсват данни (напр. бащата не знае собственото си ТегР и трябва да попита), е уговарян телефонен контакт.

Антропометрия

Сутринта в деня на изследването всяко дете е претеглено на механична стационарна калибрирана везна TANITA без обувки и с леко облекло, и Т е отчетено до 0.1kg. Ръстът е измерен със стандартен HARPENDEN метър и е

отчетен с точност до 0.1 cm. Родителите са измерени по същия начин. От техния Р е изчислен таргетен ръст (ТР) за всяко дете поотделно /Tanner/.

$$\begin{aligned} \text{ТР}_{\text{момче}} &= [\text{Р}_{\text{баща}} + (\text{Р}_{\text{майка}} + 13)] / 2 \\ \text{ТР}_{\text{момиче}} &= [(\text{Р}_{\text{баща}} - 13) + \text{Р}_{\text{майка}}] / 2 \end{aligned}$$

Изчислен е съобразен със семейните дадености (conditional) ТР, където SDS_B и SDS_M са съответно SDS за ръста на майката/бащата по Hermanussen и Cole:

$$\text{SDS}_{\text{сТР}} = [(\text{SDS}_B + \text{SDS}_M) : 2] \times 0.72$$

Изчислен е и актуален ръст (АР) за преценка относно отклонението спрямо генетичните дадености в момента на изследването ($\text{SDS}_{\text{АР}} = \text{SDS}_P - \text{SDS}_{\text{ТР}}$).

При оценката на Р и Т са използвани два основни референтни набора от данни. За оценка на краен Р (напр. родителски) са използвани таблиците на Центъра за контрол на заболяванията към Националния здравен институт на САЩ (www.cdc.gov/growthcharts) от 2000 г. Данните са с регламентирано използване, вкл. в научни изследвания. Извършвани са сравнения с данните от предходното ни проучване /Йотова/ в анализите за наваксване в растежа.

Обиколката на талия (ОТ) е измерена по стандартна методика, използвана и в другите ни проучвания /Галчева/. Измерването е извършено по средата между долния ръб на гръдната клетка и криста илиака, където са установени най-силните корелации с абдоминалната висцерална мастна тъкан (ВМТ). За целта е използван огъващ се и неразтеглив метър TANITA. Измерването се извършва в края на спокойно издишване, като детето стои изправено с разстояние между ходилата около 25-30 cm и свободно отпуснати ръце. ОТ е резултат от средната стойност на 2 последователни измервания. Със същата лента са измерени обиколките на трицепс (отпуснат и контрахиран), предмишница, ханш, гръдна обиколка в пауза, вдишване и издишване, на бедро и подбедрица. Измерени са епикондиларни диаметри на хумерус и фемур и е отчетена латералност.

Извършено е измерване на дебелината на кожни гънки с цел оценка на количеството мастна тъкан с достъпните у нас методи. Измерването е извършено от двама висококвалифицирани изследователи (А.Н. и К.П.) с помощта на Holtain калипер 2 s след затваряне на рамената му на 9 места:

1. Трицепс – задната част на ръката, по средата между процесус латералис на акромиона и долната граница на олекранона (КГТР).
2. Бицепс – на същото ниво, на което се измерва гънката на трицепса, но на предната част на ръката (КГБиц).
3. Субскапуларно – под долния ъгъл на скапулата, под ъгъл 45° (КГСк).
4. Супраилиачно (по фланга на корема) – хоризонтална кожна гънка по средната аксиларна линия, непосредствено над криста илиака (КГК).
5. На ниво 10-то ребро (КГРиб), предмишница (КГП), корем (КГК), бедро (КГБед) и подбедрица (КГПодб).

Всички измервания са извършвани от дясната страна на тялото. За всяко място на измерване са отчитани по 2 с-ти с точност до 0.1 mm и е използвана средната стойност. В изчисленията са използвани кожните гънки от 1 до 4.

Изчислена е т. нар. мускулна обиколка на ръката (МОР) в см по предложената от Jelliffe формула, включваща обиколка на ръката на ниво трицепс (ОР) и кожна гънка също на ниво трицепс (КГТр), $MOP = OP (cm) - 3.14 \times KGTp (cm)$. Относителният дял на мастна маса (%ТМ) е изчислен по методиката на Slaughter от дебелина на КГТр и на страничната част на корема.

При момичета:

$[1.33(KGTp + KГК) - 0.013(KGTp + KГК)^2 - 2.5]$, ако $(KGTp + KГК) < 35 \text{ mm}$
 $[0.546 (KGTp + KГК) + 9.7]$, ако $(KGTp + KГК) > 35 \text{ mm}$

При момчета:

$[1.22 (KGTp + KГК) - 0.008 (KGTp + KГК)^2 - 1.7]$, ако $(KGTp + KГК) < 35 \text{ mm}$
 $[0.783 (KGTp + KГК) + 1.6]$, ако $(KGTp + KГК) > 35 \text{ mm}$

Сравнена е сумата от 4 кожни гънки (КГТр+КГСк+КГБиц+КГК) като показател за общите телесни мазнини. Допълнителни са изчислени: **мастна маса** (ММ), **безмастна маса** (БезММ) и **индекс на безмастна маса** (ИБезММ), по следните формули:

ММ (kg) = настоящо тегло (kg) x %ТМ

БезММ (kg) = настоящо тегло (kg) – ММ

БезММИ (kg/m²) = БезММ (kg) / [настоящ ръст (m)]²

При изчисленията е извършвана Log10 и/или Ln трансформация при отклоняваща се от медианата средна с цел нормализация на разпределението.

Клиничен преглед

При стандартния преглед основно внимание е обръщано на растежа и на белезите на адренархе. Пубертетът е оценяван по скалата на Tanner лично (В.Й.). Като II-ри ст. (започнал пубертет) при момичетата е отчитано наличието на гръдна пъпка и/или пубархе II ст., а при момчетата – тестикуларен обем $\geq 4 \text{ ml}$ поне едностранно, определен с помощта на орхидометъра на Prader.

Измерване на АН и ПЧ

Пулсовата честота (ПЧ) е измервана на а. radialis на дясната ръка след 10 min покой в седнало положение. Артериалното налягане (АН) е регистрирано чрез сфигмоманометър по Korotkoff (V фаза) в седнало положение след 30 min покой трикратно през 2 min. За анализа е използвана средната аритметична стойност поотделно за систолното АН (САН) и диастолното АН (ДАН), от последните 2 измервания. И двете изследвания са извършвани от един изследовател (Е.Д.), който не е запознат с МГВ/АГВ статуса на участниците.

Ехографско измерване на бъбречните размери

Ехографските размери на бъбреците са измерени на гладно след сутрешното уриниране със секторен трансдюсер 5MHz (Controne). Провеждащият ултразвуковите (УЗ) изследвания (Д.Б.) не е известен за МГВ/АГВ принадлежността на децата. Измерванията са извършени в 3 равнини – в положение по корем - надлъжен (а) и напречен размер (b) и по гръб - предно-заднен размер (с), изчислен като среден от размерите с₁ и с₂. Регистрирани са аномалии, откриваеми чрез УЗ. Бъбречният обем (БО) е изчислен по формулата

за пресечен овоид /John/: $BO (ml) = (a \times b \times c) \times 0.523$. При статистическата обработка за подобряване на нормалното разпределение е извършена Log10 трансформация на бъбречните размери и БО.

Лабораторни биохимични и хормонални изследвания

Изследванията се проведеха сутрин на гладно след 10-часов нощен глад. Взета е еднократно венозна кръв от кубитална ямка при максимално щадене. Биохимичните показатели се изследваха в Централната клинична лаборатория (КГ) и Радиоизотопна хормонална лаборатория на (DHEA-S, Cortisol) на МБАЛ „Св. Марина” - Варна, в Националната лаборатория по тиреоиден скрининг на СБАЛДБ „Кн. Евдокия” - София (SHBG, Testosterone and Estradiol) и Лаборатория „Д-р Тошкина” - Бургас (адипонектин, инсулин).

- КГ се измери посредством ензимен хексокиназен метод на апарат Olympus-400. Референтните стойности за лабораторията са 3.3 – 5.6 mmol/l.
- Сер. инсулин е измерван на гладно чрез ELISA методика на фирма DRG Instruments GmbH (обхват 0-100, реф. с-ти от 2-25 μ IU/ml), intra-assay variability 1.79-2.60%; inter-assay variability 2.88-5.99%; чувствителност 1.76 μ IU/ml.
- Стойностите на КГ и инсулина се използваха за изчисляване на хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност (**HOMA-IR**):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{КГ на гладно (mmol/l)} \times \text{инсулин на гладно (}\mu\text{IU/ml)}]: 22.5$$

- Човешки адипонектин (АДН) –Точността на кита (BioVendor, ELISA) е: intra-assay variability 6.4-7.0%, inter-assay 7.3-8.2%; чувствителност 0.2 μ g/ml.
- Дехидроепиандростерон сулфат (DHEA-S) - радиоимунологична технология (Immunotech Becton), с референтни с-ти за възрастта 5-98 μ g/dl.
- Кортизол - измерван е сутрешен кортизол – референтни стойности от 260 до 720 nmol/l (Immunotech Becton). Нивото на кръстосани реакции (cross-reactivity) между двата хормона е <0.01-0.1%.
- Нивото на свързващия половите хормони глобулин (SHBG) е измерено чрез имунометричен метод (Delphia), с реф. с-ти за възрастта 19.6 - 98.5 nmol/l.
- Testosterone (nmol/l). Определян по имунометричен метод на анализатор Delphia според пола (само при момчета).
- Estradiol (pg/ml). Определян по имунометричен метод на анализатор Delphia според пола (само при момичета).

1.Б. ПРОУЧВАНЕ ТИП СЛУЧАЙ-КОНТРОЛА ОТНОСНО ВЛИЯНИЕТО НА МАЛКИТЕ РАЗМЕРИ ПРИ РАЖДАНЕ В/У КАРДИОМЕТАБОЛИТНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ В ПРЕДПУБЕРТЕТНА ВЪЗРАСТ.

Базира се на вторичен анализ на резултатите от проучване тип **случай-контрола** за търсене на сърдечно-съдови и метаболитни рискови фактори, свързани с абдоминално затлъстяване, при деца в предпубертетна възраст, от гледна точка на МГВ/АГВ статус при раждане. Методите на включване на участници, изследването им и обработката на резултати е описана подробно в други източници /Galcheva/. Тя не се различава съществено от проучване **1.А.**, поради което ще бъде представена накратко.

Деца са издирени по детските и учебни заведения след завършване на мащабния проект за изработване на норматив за ОТ /Галчева, 2009 г./, и в персонална среща или по телефон родителите са поканени за участие. Включени са само *зdravi градски предпубертетни деца на възраст м/у 6 и 10 г.*, като изследването е проведено в периода декември 2007 год. – май 2008 год.

Критериите за включване са:

- здрави деца с липса на данни за започнало пубертетно развитие;
- неадоптирани деца;
- липса на остро или обострено хронично възпалително заболяване;
- липса на автоимунно заболяване;
- липса на ограничена или затруднена мобилност на участника;
- липса на прием на медикаменти до 1 месец преди изследването;
- липса на данни за редовен прием на лекарства, повлияващи нивата на про- и анти-инфламаторните маркери (кортикостероиди, нестероидни противовъзпалителни и др.).

Мястото на провеждане на изследванията, протоколът, използваната апаратура и методите на антропометрията са същите както при **I.A.** Разликата е в липсата на измервания на кожни гънки и др. обиколки, освен ОТ, както и в използвания стадиометър (Seca Ltd., Germany). Анкетата и клиничният преглед са стандартни, при спазване на горния протокол, както и измерването на ПЧ и АН. От многобройните лабораторни изследвания в този анализ участват КГ и инсулин (съотв. НОМА-IR), АДН и серумни липиди - общ холестерол (ОХ), триглицериди (Tr), HDL-холестерол (HDL-х) и LDL-холестерол (LDL-х).

В това проучване взеха участие **168** здрави деца (78 момчета и 90 момичета) на ср. възраст **8.1±1.2** год., разпределени в три групи в зависимост от ОТ:

- **I гр.** – деца с ОТ<75-и персентил за съответния пол и възраст (контроли, слаби деца, **n=53**);
- **II гр.** – деца с ОТ - 75-и - 90-и персентил за съответния пол и възраст (деца в риск, **n=46**);
- **III гр.** – деца с ОТ>90-и персентил за съответния пол и възраст (затлъстели деца, **n=69**).

От тях **150 деца** имат данни за ТегР и Р в ЛАК. Родените МГВ деца (n=12, 8%) са дефинирани според посочените критерии /Табл. 2/.

II. ПРОУЧВАНИЯ НА АКТУАЛНОТО СЪСТОЯНИЕ И УВЕЛИЧЕНИЕТО НА ЧЕСТОТАТА НА ОБЩОТО И АБДОМИНАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ СРЕД ДЕЦА И ЮНОШИ ОТ ГР. ВАРНА

II. А. Трансверзално проучване на антропометричните показатели при здрави градски деца и юноши на възраст от 6 до 18 години (2007 г.). През 2006/07 г., се проведе трансверзално проучване на антропометрични показатели на здрави градски деца и юноши като част от мащабен проект за създаване на референтни стойности за ОТ. В резултат на този проект се защити дисертация за образователна и научна степен «доктор» /Галчева/. Обхванати са 10 учебни заведения: 3 детски градини, 5 училища и 2 гимназии. Изследвани са **3827** учащи с измерване на ОТ, Р и Т. Критериите за включване/изключване са дадени на Табл. 3. В крайния анализ участват **3810** (**2052** момчета и **1758** момичета) деца и юноши на възраст 5.5-18.5 години.

Те бяха разпределени в 13 групи на базата на хронологичната им възраст, определена като десетична стойност. Напр. всички деца на възраст от 5.51 до 6.50 години са включени в групата на 6 год. момчета и момичета, и т. н.

Табл. 3 Критерии за включване/изключване от проучването.

Критерии за включване	Критерии за изключване
Точна дата и място на раждане. Местоживеене във Варна по време на изследването.	Липса на някои от посочените данни
Възраст в навършени години от 5,5 до 18,5 г. към датата на изследването	Възраст извън посочената
Присъствие в училище в дена на изследването	Тежки хронични заболявания, особено такива, които се отразяват на пре- или постнаталния растеж, с изкл. на с-м на Silver-Russell
Съгласие за участие от страна на участника.	Ограничена или затруднена мобилност на участника, поради заболяване на опорно-двигателния апарат, травма или друга причина

Изследваната група е репрезентативна за Варна, тъй като представлява равномерна извадка, равняваща се на **12.2%** от децата на същата възраст, живеещи в града през 2007 год. ($n=31\ 364$). Тя е репрезентативна за градската детско-юношеска популация в страната, тъй като данните от предишно наше проучване доказаха липсата на сигнификантни разлики в антропометричните показатели между децата от Варна и от други български градове /Йотова/. В настоящия труд данните са анализирани вторично за изработване на персентили за ИТМ на български градски деца и юноши, както и за разширени по възраст персентилни стойности за ОТ (заедно с данните от следващото проучване). При допълнителните измервания е спазвана идентична методика.

II. Б. Трансверзално проучване на антропометричните показатели при здрави градски деца на възраст от 3 до 5 години. Изследването е проведено през 2009 г. по горната методика. Обхванати са **727** деца на 3 - 5 г. (52.7% момчета, ср. възраст 5.4 ± 0.8 г.), набрани от 7 произволни детски градини от райони на Варна с различен СИС, оценяван по образованието на родителите, инфраструктурата и жилищната характеристика /Fontaine/. Децата бяха разпределени в 3 едногодишни групи (3.51-4.50 г. съответства на 4 г. и т.н.).

Антропометрия

Всички антропометрични измервания при горните 2 проучвания са извършени по съвършено еднаква методика от двама изследователи (С.Г., М.Л.) и са осъществени на място в учебните заведения с един и същ инструментариум. Децата и учениците са изследвани без обувки, с леко облекло сутрин. Теглото е определяно с точност до 0.1 kg посредством калибрирана теглилка TANITA (UK). Ръстът е измерван с точност до 1 mm с помощта на преносим ръстомер SECA 214 (Germany), при изправен стоеж на детето/ученика и глава, позиционирана в хоризонтална (мислена) Франкфуртска равнина. Измервана е ОТ (описана по-горе). Събраните стойности за Р и Т са използвани за създаване на изгладени по LMS метода персентилни стойности за ИТМ от 3 до 18 год. възраст, както и за сравнение на резултатите за ИТМ от проучвания **I.A.** и **I.B.** ОТ е използвана за създаване на

актуални LMS изгладени референтни стойности, както и за сравнение на резултатите за ОТ от проучвания *I.A.* и *I.B.*

Наличието на наднормено тегло (НТ) и затлъстяване в проучвания *II.A.* и *II.B.* се определи чрез международните IOTF референтни ИТМ стойности за деца и юноши /Cole/. НТ се дефинира като ИТМ от 85-и до 95-и персентил за съответния пол и възраст (=ИТМ при възрастни 25-29.99 kg/m²). Като затлъстели се определиха онези участници, чийто ИТМ бе над 95-ия персентил за пола и възрастта и съответстваше на ИТМ>30 kg/m² при възрастни.

II. С. Анализ на честотата на наднормено тегло и затлъстяване сред деца в предпубертетна възраст (9 год.) в периода 1990 - 2007 год. В тази част на работата са включени *три под-проучвания* от различни периоди с налични Р и Т, които са използвани за изчисление на ИТМ. За целта на настоящия труд са сравнени представителни извадки на 7-10 г. възраст от 3 популации, изследвани от нас при еднакви включващи и изключващи критерии.

Първото проучване (I гр.) е проведено в периода 1999-2000 г. и е част от ретроспективно лонгитудинално проследяване на растежа от раждането до крайния ръст на абитуриенти от гр. Варна с цел установяване на закономерностите в постнаталния растеж на родените МГВ /Йотова/. Участват **2256** ученици на ср. възраст 18.0±0.8 г. От тази група са селектирани наличните в ЛАК записани антропометрични данни на 7-10 год. възраст (***n=1162***).

Второто проучване (II гр.) е проведено специално за оценка на НТ и затлъстяването на деца в предпубертетна възраст (7-10 год.) в рамките на т. нар. Балкански проект за детско затлъстяване, чиито цялостни резултати не бяха публикувани поради проблеми при статистическата обработка. Децата от тази група (***n=1004***) са родени през 1992-93 г. и са измерени през 2001-02 г.

Третото проучване (III гр.) представлява извадка на децата на 7-10 год. от описания по-горе изследователски проект (*II.A.*) за създаване на референтни стойности за ОТ на български градски деца (***n=1043***).

Участниците от *II-ра* и *III-та гр.* са измервани стриктно според описания по-горе стандартен протокол, а данните за ръста и теглото в предпубертетна възраст на младежите и девойките от *I гр.* са екстрахирани от ЛАК. Проучването касае период, в който медицинските сестри под надзора на училищните лекари измерваха децата 2 пъти/год. и данните задължително се вписваха в ЛАК. За установяване достоверността на тези измервания е проведено проучване за валидизация /Йотова/. Установени са минимални интра- и интериндивидуални различия между нашия екип и училищните медицински сестри, като в **12.9%** от случаите ние сме измерили по-висок ръст, а в **12.1%** сестрите са измерили по-висок ръст, което прави събраните данни достоверни. Това се потвърждава и т. нар. 95% граници на съгласие /Altman/ - съответно от -0.212 до 0.198 cm за момчета и от -0.048 до 0.195 cm за момичета. Това означава, че в 95% от случаите разликата между измерващите се вмести в интервал **от 4 mm** при момчетата и **2.4 mm** при момичетата.

И трите изследвани групи са репрезентативни, тъй като обхващат **над 5%** от всички деца от региона, отговарящи на критериите на проучванията.

III. ПРОУЧВАНЕ ОТНОСНО ФАКТОРИТЕ, СВЪРЗАНИ С УВЕЛИЧАВАЩАТА СЕ ЧЕСТОТА НА ДЕТСКОТО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ, ВКЛ. ФАКТОРИТЕ, СВЪРЗАНИ С МГВ РАЖДАНИЯ.

III.A. Фактори от страна на детската популация (семеен фактори). Подробното структурирано интервю (анкета) от проучване I.A. е описано по-горе. Въпросите от интервюто на проучване I.B. са повече и с по-подробна скала за оценка, но в настоящата работа са анализирани само тези, които са еднакви с I.A. Във II и III гр. от проучване II.C. с цел идентифициране на поведенческите детерминанти, които се асоциират с наличието на детско НТ и затлъстяване, родителите на участниците попълниха анкети относно някои фактори като ФО с диабет, хипертония и затлъстяване, брой деца в семейството, телевизионно време, Р и Т на родителите (ИТМ). При анализа ИТМ не е отчитан като абсолютна стойност, а като фактор, влияещ върху затлъстяването на децата. Освен това, у нас има валидизационни проучвания при възрастни, които доказват липса на сериозни разминавания с реалните при самосъобщени данни /С. Петрова/. В III гр. (проучване II.A.) са проучени честотата и продължителността на физическата активност, приемът на газирани напитки и др.

Такива данни са събрани и сред децата от детските градини (2009 год., II.B.), вкл. за първи път в тази възрастова група средна дневна продължителност на **физическа активност**, продължителност на **дневното екранно време** (т.е. колко време на ден детето прекарва пред телевизионните (ТВ) приемници и компютрите).

III.B. Фактори от страна на системата на здравно обслужване. През 2007 г. е проведена анкета сред лични лекари (ЛЛ) от гр. Варна, касаеща да изясни тяхното отношение и практики, свързани с детското затлъстяване. Анкетата е предоставена на лекарите за самостоятелно попълване. Основните въпроси касаят представата и начините за дефиниция на детското затлъстяване, отделяното време и внимание, както и чия е инициативата за справяне – на лекаря или на семейството. Включени са въпроси относно диагностичните и лечебни методи и др. Вземи са участие 39 ЛЛ (4 мъже, 35 жени) със специалност по педиатрия или вътрешни болести, на средна възраст 45.7 ± 8.0 г.

III.C. Фактори от страна на околната среда. През 2007 г. се извърши анализ на съдържанието на ТВ реклами на храни/напитки, насочени към деца. Допълнителна цел на проучването бе да се потърсят маркетинговите стратегии, прилагани за стимулиране на търсенето и закупуването на нездравословни продукти от деца. Проучването се проведе през февруари - март 2007 г. при липса на национални или училищни празници по това време. Осъществи се видеозапис на всички детски ТВ програми, излъчени в ефира на 3 национални телевизии (една държавна – Канал 1, и две частни – Nova и BTV) в рамките на 2 репрезентативни делнични и 2 почивни дни за всяка от тях.

За 41.5h бяха записани общо 371 реклами (8.9 реклами/h), излъчвани предимно в ефира на двете частни ТВ (**97.9%**) срещу **2.1%** за държавната. Общо 2 h 52 min (**6.9%**) от записаните програми бяха рекламно време.

За всяка реклама бяха оценявани следните показатели:

- вид на рекламирания продукт (нехранителен; здравословна или нездравословна храна/напитка);
- формат на рекламата (анимирана, неанимирана, смесена);
- начин на стимулиране на закупуването (директни и индиректни послания);
- насоченост на рекламата към детската, възрастната или цялата аудитория;
- предоставяна информация за продукта, вкл. вербални или визуални съобщения за наличие на здравословни качества.

Отделно се оценяваха маркетинговите методи и асоциации, използвани за привличане на вниманието, убеждаване и стимулиране на търсенето и закупуването на рекламираните продукти: характеристика на героите, участващи в рекламите - възраст, пол, тегло/външен вид; консумират ли храната и др. Като „нездравословна” определяхме храна/напитка с ниска хранителна стойност, високо съдържание на мазнини, захар и/или сол и хранителни добавки и/или бедна на витамини и фибри.

Всички посочени изследвания, в които участват деца, са извършвани със разрешение от Етичната комисия към МУ-Варна (**I.A.** и **II.B.**), Етичната комисия към МБАЛ „Света Марина” (**I.B.**, **II.A.**, **II.C.**) и със специално разрешение от образователните власти – както от местното подразделение на МОН, така и от общинските образователни власти.

IV. МЕТОДИ ЗА МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА ДАННИТЕ. При обработка на данните са използвани следните анализи:

1. *Метод на статистическа групировка на данните* – признаците са подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни, степенни и динамични статистически редове.

2. *Метод на статистическо оценяване:*

а/ точкови оценки – за изчисляване на средната аритметична величина на непрекъснати признаци е използвана формулата: $X = [\sum cp.X]/n$. При неправилно разпределение е използвана геометрична средна величина, която представлява медиана на даден признак (стойност, под и над която са половината индивиди).

Като мярка за дисперсността е използвано стандартното отклонение (σ , SD), което изчислено по формулата:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (X - cp.X)^2}{n-1}}$$

б/ интервални оценки.

Доверителна вероятност (сигнификантност) – **p**. При $p=0.95$ (95%), грешката от I род е 0.05 (5%). Използвани са и интервали на доверителност (95%CI) около точковата оценка, които се интерпретират като вероятност този интервал да съдържа реалната точкова стойност в 95% от случаите.

3. *Графичен метод* – използвани са линейни и плоскостни графични изображения, обемни диаграми (стереограми) и др. диаграми.

4. *Метод на стандартизацията* – при анализа на антропометричните данни е използвана стандартизация (нормализация) чрез изчисляване на индекс на стандартно отклонение по формулата $SDS = X - X_{cp.}/SD$. За еталон при анализа на данните за Р и ТегР са използвани резултатите отделно за момчета и

момичета от нашето предходно изследване /Йотова/, а в следващите възрастови периоди сме посочвали в текста какви данни използваме като стандарт.

5. *Метод на персентилите* – за ръст, ИТМ, ОТ и др.

6. *Непараметричен анализ* – при оценка на категориен признак е използван χ^2 (хи-квадрат) по Pearson и непараметричен корелационен коефициент на Spearman.

7. *Алтернативен анализ* – използван е методът на съотношение на шансовете (OR=odds ratio).

8. *Корелационен анализ* – определени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson по формулата:

$$r = \frac{\sum (x_i - \text{ср.}x) \cdot (y_i - \text{ср.}y)}{\sqrt{\sum (x_i - \text{ср.}x)^2 \cdot \sum (y_i - \text{ср.}y)^2}}$$

При оценка на някои признаци е използван парциален множествен корелационен анализ, където при оценка на връзката между две променливи е отчетено влиянието и на други фактори, напр. пол, възраст, и др. Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратно пропорционална връзка, и между 0 и +1 при права. Оценена е силата на взаимовръзката между 2 признака ($r < 0.3$ – слаба, $r > 0.7$ – силна корелация).

9. *Вариационен анализ* – при сравняване на непрекъснати променливи е използван t-критерият на Student-Fisher. При множествени сравнения при признаци с няколко категории е правена корекция на p по Bonferroni.

10. *Дисперсионен анализ* – при оценка на резултатите за АН, ПЧ, УЗ показатели и др. континуитетни променливи е използван еднофакторен и многофакторен (ANOVA и MANOVA) анализ на вариационността чрез F-критерия на Fisher.

11. *Линейен регресионен анализ* – за комплексна оценка на независимия ефект на отделни признаци върху дадена променлива се приложи многофакторен линейен регресионен анализ. Получените регресионни модели представят зависимата променлива като резултат от различни комбинации от независими или предикторни признаци по формулата:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n,$$

където y – изследваната непрекъсната променлива; β_0 – константа, наречена начална (intercept); $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ – изчислени регресионни коефициенти; x_1, x_2, \dots, x_n – комбинация от независими признаци, чийто ефект се изпитва. За преценка на точността на избрания модел се използва критерият R^2 .

12. *LMS (lambda-mu-sigma) метод* (LMS Chartmaker Pro 2.3 (ICH, UK)). Методът включва събиране на персентилите за всяка възраст на базата на Вох-Сох трансформации, използвани за нормализиране на данни. Крайните персентилни криви, показващи разпределението на дадена величина в зависимост от друга независима променлива (пол, възраст), са резултат от изглаждане на 3 възрастово-специфични криви – **L-крива** (крива на разпределение), **M-крива** (медиана) и **S-крива** (коефициент на вариация).

Всички стойности са представени като средна стойност \pm SD. При всички сравнения $p < 0.05$ се приема за статистически сигнификантно. Данните в разработката са обработени с помощта на специализиран статистически пакет за персонален компютър – SPSS for Windows, версия 19.0 (IBM Software, Chicago, IL, USA).

ЧАСТ III. РЕЗУЛТАТИ. I. МГВ/АГВ АНТРОПОМЕТРИЧНИ И ПУБЕРТЕТНИ ПРОУЧВАНИЯ. В проучване **I. А** са обхванати общо **98 деца – 55 родени МГВ и 43 родени АГВ** деца на средна възраст **10.34±0.33** год., без сигнификантни разлики по пол между изследваните групи ($p=0.256$).

Сигнификантните разлики са представени на Табл. 4. На таблицата са представени и средните размери при раждане, независимо от пола на децата, като също е видна значимата разлика ($p<0.0001$).

Сигнификантните разлики, открити при анкетата, са представени на Табл. 5. По-добрият материален статус касае времето на бременността, а вредностите - химични, екологични и физически фактори. Не се наблюдават разлики във ФО с хипертония, затлъстяване и диабет. Общо **93.5%** от децата са кърмени, без сигнификантни разлики според размерите при раждане и пола както в честотата, така и в ср. продължителност на кърмене (3.75 ± 3.8 с/у 4.95 ± 3.2 месеца, $p=0.109$, МГВ/АГВ).

Табл. 4. Сравнение на фактори с възможно значение за раждане с намалени размери.

		брой	ср. с-ст	SD	95% CI		мин.	макс.	p
					долна г-ца	горна г-ца			
ТегР (kg)	МГВ	54	2.562	0.204	2.506	2.618	1.60	3.10	
	АГВ	42	3.335	0.389	3.213	3.456	2.70	4.20	0.000
ДР (cm)	МГВ	54	47.8	1.42	47.4	48.2	43	51	
	АГВ	42	50.6	1.35	50.1	51.0	48	53	0.000
ТМБр (kg)	МГВ	53	53.45	7.98	51.25	55.65	42.0	76.0	
	АГВ	41	53.22	7.37	50.89	55.55	38.0	75.0	0.885
ТегРб (kg)	МГВ	21	3.619	0.50	3.393	3.845	3.00	4.0	
	АГВ	28	3.714	0.46	3.536	3.893	3.00	4.0	0.492
Рм (m)	МГВ	53	1.59	0.06	1.57	1.60	1.43	1.71	
	АГВ	42	1.62	0.07	1.60	1.64	1.49	1.78	0.005
Рб (m)	МГВ	53	1.75	0.07	1.73	1.77	1.62	1.92	
	АГВ	41	1.75	0.06	1.73	1.77	1.60	1.89	0.706
НТБ (kg)	МГВ	53	13.45	7.12	11.49	15.42	5.00	36.0	
	АГВ	41	17.10	7.21	14.82	19.37	8.00	40.0	0.016

Табл. 5. Разлики в някои фактори с възможно отношение към раждането с малки размери. Тютюнопушенето, материалния статус и вредностите касаят времето на бременността.

	МГВ		АГВ		p
	Ср. с-ст	SD	Ср. с-ст	SD	
Тютюнопушене (%)	32	0.5	5	0.2	0.001
Мат. статус (индекс)	2.3	0.8	1.8	0.9	0.006
Вредности (%)	11	0.3	0	0	0.024
ТегР на майката (kg)	3000	632	3314	530	0.039

На Табл. 6 са представени дължината и теглото при раждане и в перипубертетна възраст, както производните им показатели ИТМ и ПИ.

Табл. 6. Разлики в някои антропометрични параметри според размерите при раждане и възрастта на здрави деца в перипубертетна възраст.

		при раждане			понастоящем		
		МГВ	АГВ	p	МГВ	АГВ	p
Ръст* (cm)	момичета	47.6	50.6	<0.001	1.40	1.44	0.032
	момчета	47.8	50.1	<0.001	1.38	1.40	n.s.
тегло (kg)	момичета	2.554	3.348	<0.001	33.15	35.53	n.s.
	момчета	2.568	3.253	<0.001	31.76	33.08	n.s.
ИТМ (kg/m ²)	момичета	11.19	13.01	<0.001	16.87	17.13	n.s.
	момчета	11.87	13.01	<0.001	16.75	16.86	n.s.
ПИ (kg/m ³)	момичета	23.5	25.6	0.002	11.9	11.8	n.s.
	момчета	23.2	25.6	0.003	12.1	11.9	n.s.

*p=0.014 за ръст (МГВ/АГВ, независимо от пола).

Всички основни антропометрични показатели при раждане са сигнификантно по-ниски при родените МГВ деца. Разликите в **cm** между родените МГВ и АГВ при раждането са **2.3 cm** при момчета и **3.0 cm** при момичетата, а в момента на изследването (10 год.) **2.6 cm** при момчетата и **3.8 cm** при момичетата. Налице е по-нисък ръст при МГВ момичетата (p=0.032).

В предишни наши и на други автори проучвания се посочват убедителни данни за настъпващо до около 2 год. възраст наваксване в растежа. Поставихме си за цел да проверим първоначално дали към момента на измерванията (на 10 год. възраст) всички деца са осъществили наваксването в растежа си на височина. Сравнението по-долу показва относителния дял на МГВ/АГВ деца на 10 год. възраст с нисък ръст ($SDS_p < -1.0$), т.е. без наваксване. Разликите са несигнификантни (Pearson Chi-square, p=0.148):

- Момчета (МГВ c/y АГВ) – **16.7% c/y 7.1%**;
- Момичета (МГВ c/y АГВ) – **9.3% c/y 3.7%**.

Сравнение относно наваксването на ИТМ на 8 г. възраст (за премахване влиянието на пубертета) показва сходни резултати. Относителният дял на децата без наваксване ($ИТМ < -1.0SDS$) е **17.4%** МГВ c/y **16.7%** родени АГВ (p>0.05). Няма МГВ/АГВ и разлики по пол в широк обхват антропометрични параметри, свързани с натрупването на обща и абдоминална ММ сред децата без catch-up.

Сред децата с наваксване ($ИТМ > -1.0 SDS$) са налице сигнификантни разлики /Табл. 7/. Родените АГВ с постнатално наваксване запазват сигнификантно, макар и значително по-слабо изразено, по-големи ръст и тегло

(както при раждането) на фона на по-развита БезММ, докато разликите в другите изследвани показатели не достигат сигнификантност.

Табл. 7. Сравнение на някои основни антропометрични параметри според наваксването на ИТМ на 8 г. възраст. Във фонд „Италик” са посочени разликите, които не достигат $p < 0.05$.

	Пол		Ръст (m)	Тегло (kg)	ИТМ (kg/m ²)	ОТ (cm)	%ТМ (%)	Log10 %ТМ	ММ (kg)	БМИ	ОТ/ОХ	ОТ/Р	БезМ М(kg)
М Г В	момчета	Ср.	1.38	32.76	17.22	58.40	18.31	1.24	6.30	13.9	0.86	0.43	26.46
		N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
		SD	0.05	5.41	2.53	6.29	7.02	0.16	3.4	1.2	0.05	0.04	2.6
	момичета	Ср.	1.41	34.58	17.39	58.56	21.95	1.33	7.75	13.5	0.81	0.46	26.83
		N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
		SD	0.07	5.14	1.94	4.31	5.09	0.11	2.7	1.0	0.04	0.03	3.2
	общо	Ср.	1.39	33.67	17.31	58.48	20.13	1.29	7.02	13.7	0.83	0.42	26.65
		N	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46
		SD	0.06	5.30	2.23	5.33	6.34	0.14	3.1	1.1	0.05	0.04	2.9
А Г В	момчета	Ср.	1.41	35.15	17.62	58.77	18.66	1.23	7.11	14.1	0.85	0.42	28.04
		N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		SD	0.08	7.52	2.83	5.94	9.03	0.19	5.1	0.9	0.03	0.04	3.3
	момичета	Ср.	1.45	36.54	17.41	58.38	20.83	1.31	7.99	13.6	0.80	0.40	28.55
		N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
		SD	0.07	7.47	2.99	7.27	6.06	0.14	3.8	1.3	0.04	0.05	4.0
	общо	Ср.	1.43*	36.08[^]	17.48	58.51	20.11	1.28	7.69	13.8	0.82	0.41	28.38[#]
		N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
		SD	0.08	7.40	2.89	6.77	7.13	0.16	4.2	1.2	0.04	0.04	3.7
О б щ о	момчета	Ср.	1.39	33.58	17.36	58.53	18.43	1.23	6.56	14.0	0.85	0.42	27.00
		N	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
		SD	0.06	6.21	2.59	6.09	7.64	0.17	4.0	1.1	0.04	0.04	2.9
	момичета	Ср.	1.43	35.58	17.40	58.47	21.38	1.32	7.87	13.6	0.81	0.41	27.70
		N	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47
		SD	0.07	6.44	2.50	5.94	5.57	0.13	3.3	1.2	0.04	0.04	3.7
	общо	Ср.	1.41	34.73	17.38	58.49	20.12	1.28	7.32	13.7	0.83	0.41	27.41
		N	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82
		SD	0.07	6.38	2.53	5.97	6.65	0.15	3.6	1.1	0.05	0.04	3.4

По-нататъшният ауксологичен анализ продължи с отчитане на таргетния ръст (ТР). Не се откри разлика в средния ТР (вж. стр. 10) → МГВ *с/у* АГВ:

- Момичета - 1.61 ± 0.04 *с/у* 1.63 ± 0.05 m, $p=0.132$;
- Момчета - 1.73 ± 0.05 *с/у* 1.73 ± 0.06 m, $p=0.877$.

ТР (m) и $SDS_{ТР}$ корелират значимо ($r=0.485$, $p<0.001$). Средните стойности на $SDS_{СТР}$ (вж. стр. 10), съобразен с размерите при раждане и пола, и $SDS_{ТР}$ корелират много добре ($r=0.998$, $p<0.0001$), поради което сме използвали само $SDS_{ТР}$ за изчисляване на актуалния ръст (АР). Налице са сигнификантни

разлики по пол в TP (SDS_{TP} -0.20 c/y -0.57, $p=0.014$) и по-висок настоящ P (SDS_P 0.36 c/y -0.25, $p=0.004$) в полза на момичетата, но не и в AP. Анализът според МГВ/АГВ статуса (Z -score, SDS_{AP}) е представен на Табл. 8.

Табл. 8. Актуален, таргетен и настоящ ръст според МГВ/АГВ статуса.

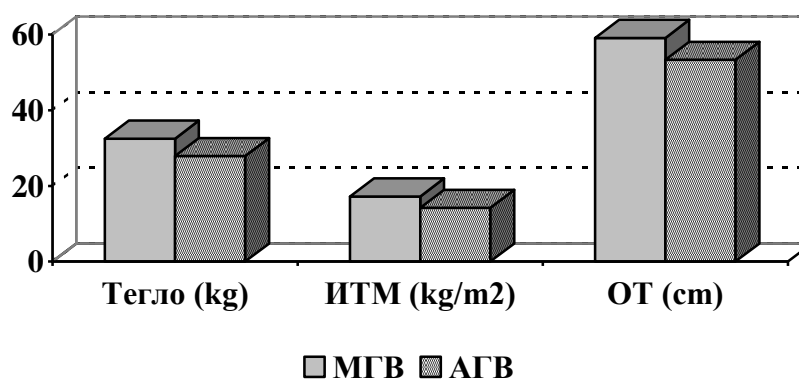
		n	Ср.	SD	Ст. грешка	95% CI		Min	Max
						долна граница	горна граница		
SDS_{TP}	МГВ	53	-0.46	0.67	0.09	-0.64	-0.28	-1.78	1.09
	АГВ	41	-0.23	0.81	0.13	-0.49	0.02	-1.86	1.63
	общо	94	-0.36	0.74	0.08	-0.51	-0.21	-1.86	1.63
SDS_{AP}	МГВ	53	0.33	0.93	0.13	0.07	0.59	-2.61	2.00
	АГВ	40	0.58	1.02	0.16	0.25	0.91	-1.49	2.91
	общо	93	0.44	0.97	0.10	0.24	0.64	-2.61	2.91
SDS_P	МГВ	54	-0.13	0.96	0.13	-0.39	0.13	-1.60	1.43
	АГВ	42	0.39	1.06	0.16	0.06	0.72	-1.60	2.90
	общо	96	0.10*	1.03	0.11	-0.11	0.31	-1.60	2.90

* $p=0.004$

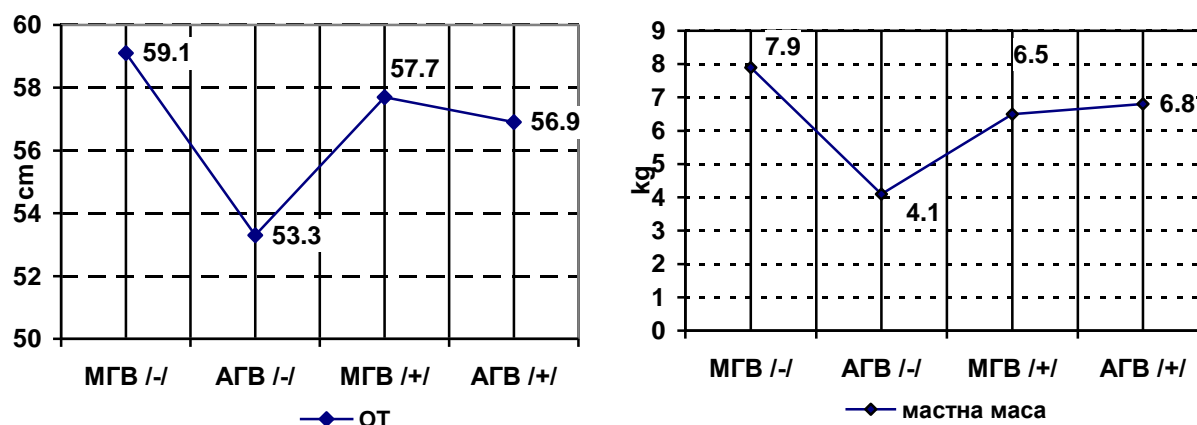
Видна е липсата на разлика в AP както според пола, така и според размерите при раждане. Проверихме дали тези закономерности са налични на 2 г. възраст. За стандарт е използвана е базата данни от Йотова /2002 г./, по причини, подробно изяснени в посочения труд. Данни за P и T на 2 год. имаха **52 деца (53.6%)** от изследваните. Сравнението на ръст показва **17.8%** МГВ деца без catch-up ($<-1.0SDS_P$), които са **9.8%** от МГВ c/y **12.5%** АГВ (**5.8%** от всички родени АГВ), $p>0.05$. За ИТМ този процент е **16.7%** c/y **9.7%** ($p>0.05$).

Следните параметри, всички с по-висока стойност при МГВ децата – **ММ**, **ОТ**, **ОТ/Х** и **ИТМ**, са несигнификантно различни сред изследваните 10 год. деца според наваксването на ръст на 2 год. възраст. Особено ярките различия са представени на следващите фигури /Фиг. 1 и Фиг. 2/, от които се вижда, че най-голямо съдържание на **телесни мазнини**, вкл. в абсолютни стойности, имат **родените МГВ без наваксване в растежа до 2 год. възраст**.

Фиг. 1. Разлики в основни телесни параметри, свързани предимно с МТ, на **10 год. възраст** при МГВ/АГВ деца **без наваксване в растежа на 2 г. възраст**.



Фиг. 2. Разлики в настоящата обиколка на талията (ОТ) и масната маса (ММ) на 10 год. МГВ/АГВ деца *без наваксване в растежа на 2 г. възраст*.



Проведените анализи доказват недвусмислено увеличение на телесното тегло предимно за сметка на ММ, свързано с нейното по-голямо относително постнатално увеличение при родените с малки размери. Това се потвърждава и от следващите резултати, базираци се измерената дебелина на кожни гънки. Сумата от 4-те кожни гънки (стр. 11) корелира сигнификантно с относителния дял телесни мазнини (%ТМ) – **над 94% корелация** ($p < 0.0001$). Поради това при анализите е използван показателят **%ТМ** (стр. 11). От него са изведени и показателите **ММ, БезММ** и **ИБезММ**.

На Табл. 9 са показани разликите в %ТМ според размерите при раждане. След Log10 трансформация разликите са още по-ясни и сигнификантни ($p = 0.003$).

Табл. 9. Относителен дял на телесните мазнини (%ТМ), определен според кожните гънки на трицепс и субскапуларна.

пол		ср. стойност (%)	N	SD	медиана
момчета	МГВ	17.59	27	6.6	15.00
	агв	17.16	16	8.1	14.80
	Общо	17.43	43	7.1	15.00
момичета	МГВ	21.11	27	6.2	20.92
	агв	20.84	27	7.4	19.54
	Общо	20.97	54	6.8	19.97
Общо	МГВ	19.35	54	6.6	19.10
	агв	19.47	43	7.8	16.00
	Общо	19.40[#]	97	7.1	17.85

[#] $p = 0.014$, сравнение на подгрупите чрез ANOVA.

В анализа на останалите антропометрични показатели, свързани с измерването на КГ и параметри са включени общо **1665** измервания. Сравненията са извършени по пол и размери при раждане. Размерите при раждане се отразяват сигнификантно само на два от изследваните параметри – **безмасна маса (БезММ)** и **латералност**, като МГВ децата имат сигнификантно по-малка БезММ и по-често са левичари:

- БезММ (kg) – 26.1±3.5 c/y 27.6±3.9, $p=0.035$;
- Латералност (лява/дясна ръка) – 7.0% c/y 0%, $p=0.064$.

Сравнението на МОР (cm) не показва сигнификантни различия според пола и размерите при раждане. Повече различия показват сравненията само по пол:

- Кожна гънка на бедро - 16.4±8.5 c/y 22.4±13.1 mm, $p=0.01$
- Кожна гънка на подбедрица - 10.9±4.9 c/y 13.8±4.4 mm, $p=0.001$
- Обиколка на бедро - 40.5±5.1 c/y 43.5±5.1 cm, $p=0.004$
- Обиколка на подбедрица - 27.4±2.5 c/y 28.5±2.5 cm, $p=0.034$
- Епиконд. диаметър на фемур - 8.2±0.5 c/y 8.0±0.4 cm, $p=0.021$
- Мастна маса (ММ) - 6.0±3.8 c/y 7.4±3.3 kg, $p=0.062$

Родените МГВ показват същите или по-високи резултати за всички посочени параметри, без да се достига сигнификантност (напр. КГ на бедро при МГВ c/y АГВ момичета – 24.3±16.9 c/y 20.6±7.6cm, $p=0.48$). По-подробен анализ на достъпните ни показатели за абдоминално затлъстяване /Табл. 10/ бе извършен с цел да се потърси локализацията на повишените мазнини, установени при предходните анализи. Не се откриват сигн. МГВ/АГВ разлики при сравнение на показателите за абдоминално затлъстяване.

Табл. 10. Сравнение на основни показатели за наличие на абдоминално натрупване на масти според пола и размерите при раждане.

	ОТ			ОХ			ОТ/ОХ			ОТ/Р		
	МГВ	АГВ	общо	МГВ	АГВ	общо	МГВ	АГВ	общо	МГВ	АГВ	общо
момчета	57.6	57.5	57.6	67.4	67.4	67.4	0.85	0.85	0.85	0.42	0.41	0.41
SD	6.2	5.6	5.9	5.5	5.8	5.9	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
момичета	57.3	57.5	57.4	71.0	71.8	71.4	0.81	0.80	0.80	0.41	0.40	0.40
SD	5.1	7.3	6.2	6.0	7.1	6.6	0.03	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04
Общо	57.4	57.5	57.4	69.2	70.1	70.1	0.83	0.82	0.83	0.41	0.40	0.41
SD	5.6	6.7	6.1	8.0	7.3	7.3	0.04	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04
<i>p</i>	n. s.		n. s.	n. s.		0.002	n. s.		0.000	n. s.		n. s.

Следващата стъпка от анализа бе оценка на антропометричните показатели (Р, Т, ИТМ и ОТ) на изследваните деца според размерите при раждане спрямо децата на същата възраст от нашето проучване за създаване на референтни стойности за ОТ и ИТМ на български градски деца (проучване П.А., 2007 г.). Резултатите са представени на Табл. 11, импортирани директно от SPSS. Общо в анализа участват **535 деца** на възраст от 10 навършени до 10.99 год. При **433** от тях са налице данни за Т и Р при раждане, събирани по една и съща методика. Останалите **102** деца (23.5%) са изключени поради липса на данни в ЛАК за Р и Т, което не е свързано с различия спрямо участващите в анализа деца по каквито и да е демографски или антропометрични признаци, съответно не предполага изкривяване (bias) на резултатите.

Табл. 11. Сравнение на основни антропометрични показатели между участници от 2 бази данни (проучвания I.A. и II.A., 2002 и 2007 г.).

година			в-ст	тегло (кг)	ръст (м)	ИТМ (кг/м ²)	ОТ (см)
МГВ	2007	средно	10.3818	33.4968	1.39700	17.1190	58.7286
		N	64	63	63	63	63
		SD	0.340	6.592	0.065	2.886	7.198
	2002	средно	10.3867	32.5833	1.39630	16.6971	57.4259
		N	55	54	54	54	54
		SD	0.359	5.595	0.064	2.534	5.601
	Общо	средно	10.3841	33.0752	1.39668	16.9243	58.1274
		N	119	117	117	117	117
		SD	0.348	6.143	0.065	2.726	6.516
АГВ	2007	средно	10.4123	38.7583	1.43050	18.8077	63.4996
		N	271	271	270	270	271
		SD	0.286	9.409	0.066	3.604	9.458
	2002	средно	10.2809	34.6209	1.43095	16.8797	57.4744
		N	43	43	42	42	43
		SD	0.293	7.575	0.072	3.061	6.655
	Общо	средно	10.3944	38.1917	1.43056	18.5482	62.6745
		N	314	314	312	312	314
		SD	0.290	9.279	0.066	3.593	9.349
Общо	2007	средно	10.4065	37.7659	1.42416	18.4883	62.5997
		N	335	334	333	333	334
		SD	0.297	9.173	0.067	3.538	9.256
	2002	средно	10.3403	33.4866	1.41146	16.7770	57.4474
		N	98	97	96	96	97
		SD	0.334	6.589	0.069	2.76309	6.058
	Общо	средно	10.3915	36.8028	1.42132	18.1053	61.4401
		N	433	431	429	429	431
		SD	0.307	8.835	0.068	3.452	8.899

В следващата таблица /Табл. 12/ е представено абсолютното и относителното (%) увеличение на изследваните параметри. Налице е **сигнификантно увеличение** и в съотношението **ОТ/Р** – със средно **+0.04 m** при момчетата и с **+0.03 m** при момичетата, общо 2007 с/у 2002 г. (n=433) - **0.442 ± 0.06 m с/у 0.407 ± 0.04 m, p<0.0001**. Докато през 2002 год. само **4.2%** от изследваните са били с отношение ОТ/Р≥0.5, през 2007 г. това са **17.1%** (p<0.001). Видно е увеличението и сред родените МГВ – макар че засегнатите са по-малко на брой, честотата на тези с **ОТ/Р≥0.5 се утроява** - от **3.7%** (2002 г.) на **9.5%** (2007 г.).

Табл. 12. Сравнение на ИТМ и ОТ с референтни стойности за български градски деца по пол /Галчева и съавт./

	<i>момчета</i>					<i>момичета</i>				
	Тегло (kg)	Ръст (cm)	ИТМ (kg/m ²)	ОТ (cm)	в-ст (год.)	Тегло (kg)	Ръст (cm)	ИТМ (kg/m ²)	ОТ (cm)	в-ст (год.)
2002 г.	32.26	139	16.67	57.55	10.3	34.46	143	16.86	57.36	10.4
	6.3	6.1	2.8	5.9	0.3	6.7	7.1	2.7	6.2	0.4
2007 г.	37.96	142	18.75	63.89	10.4	39.02	144	18.77	62.47	10.4
	9.0	6.7	3.5	9.2	0.3	9.7	6.6	3.8	9.3	0.3
Разлика	+5.7	+3.0	+2.1	+6.3	-	+4.55	+0.9	+1.9	+5.1	-
% разл.	17.7%	2.2%	12.6%	11%	-	13.2%	0.6%	11.3%	8.9%	-

* $p < 0.0001$ за тегло, ИТМ и ОТ (2007 с/у 2002 год.); # $p = 0.042$ за ръст (2007 с/у 2002 год.), общо.

Оценката на **честотата на кърмене** не показва сигнификантни разлики между двете групи (93.5% с/у 89.3%, 2002/2007 г.), като децата от проучването през 2007 г. са кърмени по-дълго (5.4 ± 4.3 с/у 4.3 ± 3.6 мес., $p = 0.022$). Родените АГВ и от двата периода са кърмени за по-продължителен период от време спрямо родените МГВ деца (5.6 ± 4.1 с/у 3.9 ± 3.7 мес., $p = 0.02$).

Следващата стъпка бе да се оцени пубертетното развитие. От изследваните през 2002 г. навлезли в пубертета са **46.5%** от момчетата с/у **20.6%** през 2007 г. ($p = 0.001$), както и **81.8%** с/у **63.1%** от момичетата ($p > 0.05$). Разликите като цяло са в полза на по-малко пубертетни деца (**14.6% с/у 56.1%**, $p < 0.0001$) през 2007 г., което увеличава значимостта на увеличението в теглото, ИТМ и ОТ.

По-подробен анализ на пубертетните характеристики е извършен за целите на МГВ/АГВ проучването (I.A., 2002 г.). Докато в наличието на телархе няма разлика според размерите при раждане ($p = 0.74$), **пубархето** е по-често сред родените МГВ момчета и момичета (75.7% с/у 69.6%, $p = 0.71$). При момичетата разликата в наличието на вече започнал пубертет според размерите при раждане е несигнификантна (на фона на **сходен** ИТМ и %ТМ, но сигнификантно по-нисък ръст (Табл. 6, стр. 20), докато при момчетата със започнал пубертет са повече родените АГВ. Тестостеронът (Т) при родените МГВ е по-висок, както и DHEA-S и кортизол, а нивото на SHBG е по-ниско /Табл. 13/.

Няма разлика в настоящия тестикуларен обем на изследваните момчета – **МГВ с/у АГВ** - ЛТ 3.77 ± 1.8 с/у 3.13 ± 1.3 ml, ДТ 3.52 ± 1.7 с/у 2.84 ± 1.5 ml ($p = 0.199$). Много по-интересен е анализът според това дали е налице или не централен пубертет, определен като наличие на поне един тестис с обем над 3 ml. Повече МГВ момчета отговарят на този критерий – **53.8% (14/26) с/у 25.0% (4/16)** родени АГВ момчета ($p = 0.041$). На Табл. 14 се вижда, че това се случва при по-ниски ръст, тегло и ИТМ на родените „малки” момчета, но при по-високи тестостерон (Т) и DHEA-S. Разликите са съвсем отчетливи, но поради малкия брой в подгрупите, не всички достигат сигнификантност.

Табл. 13. Хормонални нива на тестостерон (nmol/l), кортизол (nmol/l), DHEA-S (µg/dl) и SHBG (nmol/l) според размерите при раждане при момчета.

		Тестостерон ± SD	Кортизол ± SD	DHEA-S ± SD	SHBG ± SD
МГВ	Ср. с-ст	0.44±0.5	845.7±374.2	120.0±155.5	103.9±27.7
	N	25	26	26	20
АГВ	Ср. с-ст	0.27±0.13	796.67±410.4	53.2±34.5	109.6±51.8
	N	16	15	15	13
Общо	Ср. с-ст	0.38±0.43	827.8±346.9	95.6±128.8	106.2±38.3
	N	41	41	41	33
	Медиана	0.24	740.0	66.0	109.4

Табл. 14. Сравнение на тестикуларен обем, телесни и хормонални параметри според размерите при раждане (МГВ/АГВ) и наличието на централен пубертет.

		ДТ (ml)	ЛТ (ml)	Ръст (m)	Тегло (kg)	ИТМ (kg/m ²)	DHEA-S (µg/dl)	Кортизол (nmol/l)	SHBG (nmol/l)	T (nmol/l)
МГВ	Ср. с-ст	4.75	5.00	1.39	32.86	17.14	176.9	777.14	98.89	0.60
	N	14	14	14	14	14	14	14	11	13
	SD	1.3	1.7	0.05	5.25	2.7	195.8	302.9	27.8	0.06
АГВ	Ср. с-ст	5.00	5.00	1.48*	40.68^	18.63	70.3	827.50	97.76	0.25
	N	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	SD	0.82	0.82	0.05	7.43	2.8	10.6	308.3	47.8	.06
Общо	Ср. с-ст	4.81	5.00	1.41	34.60	17.47	153.2	788.33	98.59	0.52
	N	18	18	18	18	18	18	18	15	17
	SD	1.19	1.55	0.06	6.48	2.70	177.2	295.6	32.3	0.05

* $p=0.009$; ^ $p=0.014$

Проверихме за изолирано пубархе като белег на свръхизразено адренархе. Анализът според наличието му (6/88) показва сигнификантно **по-нисък P** (1.35 ± 0.1 с/у 1.42 ± 0.1 m, $p=0.02$) и **по-малко** количество БезММ при децата с пубархе (23.5 ± 2.3 с/у 27.0 ± 3.5 kg, $p=0.018$). На Табл. 15 са представени сравненията по МГВ/АГВ статус (напълно или гранично сигнификантните). Анализът според размерите при раждане при децата с изолирано пубархе не открива разлика в настоящия P и количество БезММ (не са показани).

Табл. 15. Сравнение според наличието на изолирано пубархе и размерите при раждане.

	ТегP (kg) SD	ИТМ (kg/m ²) SD	ОТ (cm) SD	ОХ (cm) SD	ОТ/ОХ SD	ОТ/P SD	%ТМ % SD	ММ (kg) SD
МГВ	2.517	18.19	57.9	71.5	0.81	0.44	25.7	8.3
$n=3$	0.763	2.21	4.5	4.4	0.01	0.05	4.6	1.9
АГВ	3.283	14.65	50.3	62.7	0.80	0.37	15.6	4.3
$n=3$	0.548	1.05	3.7	2.3	0.08	0.01	2.6	1.0
p	0.075	0.066	0.085	0.037	<i>n.s.</i>	0.067	0.029	0.034

При линейен регресионен анализ на фактори на пубертетното развитие, при момчетата **телархе** като величина зависи право пропорционално от:

- Дължината при раждане ($\beta=0.342$; $p=0.022$);
- Актуалния ръст ($\beta=0.333$; $p=0.048$);
- ИБезММ ($\beta=0.453$; $p=0.005$);
- Нивото на естрадиол ($\beta=0.539$; $p=0.005$).

От своя страна, **естрадиолът** (Е2) зависи сигнификантно от:

- Дължината при раждане ($\beta=0.340$; $p=0.016$);
- Телархе ($\beta=0.736$; $p<0.0001$);
- Обиколка на талия (ОТ) ($\beta=-0.272$; $p=0.058$).

Тук ИБезММ не играе роля, а ОТ е с отрицателен знак – т. е. колкото е по-голяма, толкова по-нисък е Е2. Тъй като тези зависимости са до известна степен разнопосочни, проведохме анализ според МГВ/АГВ принадлежността. Оказа се, че ТегР, АР и особено ОТ ($\beta=12.401$) при АГВ момчетата оказват пряко пропорционално влияние върху наличието на **телархе**, докато при МГВ момчетата това са АР, ИБезММ и catch-up растежа. Обратно пропорционално е въздействието на ръста при раждане, докато при АГВ момчетата това са SHBG и особено ИБезММ ($\beta=-11.844$).

При момчетата от значение за нивото на **тестостерона (Т)** са:

- Дължината при раждане ($\beta=1.618$; $p<0.0001$);
- Актуалният ръст ($\beta=-0.355$; $p=0.001$);
- ОТ ($\beta=1.796$; $p<0.0001$);
- %ТМ ($\beta=-1.699$; $p<0.0001$);
- Наваксващият растеж ($\beta=-0.570$; $p<0.0001$);
- МГВ/АГВ статуса - Т е по-висок при родените по-малки ($\beta=-1.33$; $p<0.0001$).

Както и при момчетата, данните са разнопосочни – от една страна, Т се увеличава с дължината при раждане (ДР) и ОТ, а от друга намалява при наличие на catch-up растеж, по-висок АР и по-голям %ТМ. Поради това отново проверихме разликата според размерите при раждане - при родените АГВ **тестостеронът** корелира обратно пропорционално с ТегР ($\beta=-0.526$, $p=0.043$) и DHEA-S. Зависимостите при родените МГВ момчета са представени на Табл. 16. При логистичен регресионен анализ влияние оказват много от признаците на растежа (АР, ОТ, catch-up, ТегР и ДР, както и хормонални фактори (SHBG). Макар и в малка възраст, налице е връзка на по-висок Т с по-нисък %ТМ.

III. 2. АНАЛИЗ НА МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК.

На Табл. 17 са представени сравненията според размерите при раждане на основните изследвани фактори на повишен метаболитен риск.

Пряко свързаните с нивото на КГ серумен инсулин и НОМА-IR не показват сигнификантни разлики, макар че са по-високи при родените МГВ (НОМА-IR МГВ/АГВ момчета 5.56 ± 1.8 с/у 2.33 ± 0.9 , момчета 3.68 ± 2.4 с/у 3.30 ± 2.2). Адипонектинът е значимо по-нисък родените МГВ, независимо от пола. КГ корелира сигнификантно обратно пропорционално с настоящия ръст ($\beta=-0.66$, $p=0.04$) и право пропорционално с настоящото тегло ($\beta=1.80$, $p=0.01$) и при двата пола, независимо от МГВ/АГВ статуса.

Табл. 16. Резултати от логистичен регресионен анализ (backward analysis) върху резултатите само на родените МГВ момчета.

<i>Модел^{a, b}</i>	<i>коефициенти</i>			<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Beta</i>		
(Constant)	-23.427	2.275		-10.296	0.009
ТегР	-2.338	0.399	-0.419	-5.855	0.028
ДР	55.475	4.132	1.020	13.426	0.006
Акт. ръст	-0.445	0.050	-0.627	-8.833	0.013
SHBG	-0.012	0.001	-0.611	-11.148	0.008
кортизол	0.000	0.000	-0.268	-3.255	0.083
ОТ	0.140	0.012	1.439	11.203	0.008
Наваксващ растеж	-0.602	0.132	-0.309	-4.560	0.045
%ТМ	-0.130	0.010	-1.524	-13.116	0.006

а. Зависима величина: *тестостерон*; б. Избрани са само случаите, определени като МГВ.

Табл. 17. Разлики според размерите при раждане в някои показатели, свързани с повишен метаболитен риск.

		КГ	инсулин	НОМА-IR	АДН	SHBG
МГВ	Ср. в-ст	4.35	21.65	4.50	24.82	94.80
	n	53	51	51	51	40
	SD	0.50	43.8	8.76	10.8	39.3
	медиана	4.30	8.82	1.7	24.00	95.19
АГВ	Ср. в-ст	4.53	13.74	2.74	31.03	99.80
	n	43	34	34	34	27
	SD	0.45	9.4	1.84	17.7	43.7
	медиана	4.50	11.27	2.1	28.50[#]	99.49
Общо	Ср. в-ст	4.43	18.49	3.80	27.31	96.82
	n	96	85	85	85	67
	SD	0.49	34.5	6.9	14.2	40.9
	медиана	4.50	9.80	1.9	25.00	97.28

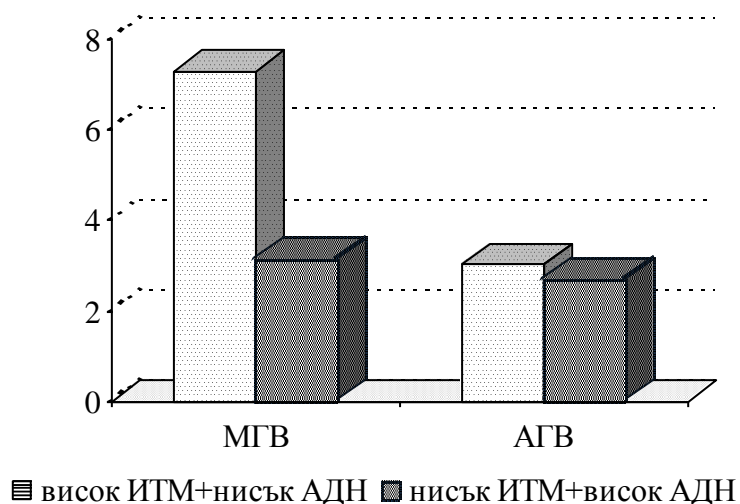
[#]*p*=0.048

Маркерът за метаболитен риск SHBG корелира най-изразено отрицателно с ОТ ($r = -0.513$, $p < 0.0001$), Log10 %ТМ ($r = -0.508$, $p < 0.0001$), ИТМ ($r = -0.448$, $p < 0.0001$) при контролиране за пол и МГВ/АГВ статус. В подгрупата на родените МГВ същите корелации са още по-добре изразени (напр. r за ОТ е -0.611), като се появява частична корелация и със **САН** ($r = -0.272$, $p = 0.09$) и положителна частична корелация с **ТегР** ($\beta = 0.289$, $p = 0.08$).

Поради липсата на разлики в средното ниво на важни метаболитни показатели, анализът продължи с оценка на подгрупи с възможен повишен риск. Родените МГВ деца с ИТМ над медианата (ИТМ > 50-ти персентил) и АДН под медианата показват **много висок НОМА-IR** – 7.26 ± 13.2 (95%CI $1.88 \div 4.01$), по-висок от този на всички останали деца – 2.94 ± 4.5 (95%CI –

0.38±14.9), $p=0.03$, както и от този на родените АГВ със същите настоящи характеристики (3.03±1.04, 95%CI 1.9÷4.1, $p=0.04$). Разликата на последните спрямо всички останали е несигнификантна /Фиг. 3/.

Фиг. 3. Ниво на изчислена инсулинова резистентност (индекс НОМА-IR) според нивото на Адипонектин и МГВ/АГВ размерите при раждане.



Дали това се касае и за останалите изследвани рискови маркери? Сравнението на основни антропометрични и фактори на метаболитен риск според съдържанието на мазнини в организма (**Log10 %TM**) показва интересни резултати при сравнение на участниците от най-ниския квантил (<25-ти персентил) спрямо тези от най-високия квантил (>75-ти персентил):

- Тегло при раждане - 2650±188 c/y 2500±163 g, $p=0.006$
- Ръст при раждане - 47.9±1.5 c/y 48.0±0.01 cm, $p=0.007$
- Ръст при изследването - 1.37±0.06 c/y 1.40±0.07 m, $p=0.021$
- Тегло при изследването - 27.8± 2.4 c/y 40.3±5.6 kg, $p<0.0001$
- ИТМ - 14.8±1.3 c/y 20.5±1.8 kg/m², $p<0.0001$
- АДН - 21.3±9.2 c/y 20.4±11.9 µg/ml, $p=0.047$
- SHBG - 117.3±35.9 c/y 57.9±23.1 nmol/l, $p=0.017$
- САН - 99.4±10.1 c/y 109.5±12.4 mmHg, $p=0.04$

Проверихме дали тези закономерности зависят и от раждането с малки размери. Макар и много малко на брой ($n=5$), МГВ децата с най-много %TM показват сигн. отклонения в някои важни параметри /Табл. 18/.

Поради най-сигнификантните отклонения в нивото на метаболитния маркер SHBG, бе извършена логистична линейна регресия за търсене на зависимости и с други възможни променливи. В модела са въведени общо 14 антропометрични и метаболитни показатели. Сигнификантно влияние е открито само за **Log10%TM** ($\beta = -0.491$, SE=29.9, $p<0.0001$) – колкото повече са телесните мазнини, толкова SHBG е по-нисък, като тенденцията е сигнификантна. Маргинално сигнификантни в същата посока са **OT** ($\beta = -0.548$, $p=0.078$) и съотношението **OT/X** ($\beta = 1.947$, $p=0.057$).

Табл. 18. Сравнение на свързаните с метаболитен риск телесни и хуморални фактори

%TM		n	средна	SD	95% CI		p
					долна г-ца	горна г-ца	
АДН	<75 перс. %TM, АГВ+МГВ	79	27.911	14.28	24.71	31.11	0.254
	>75 перс. МГВ	5	20.400	11.87	5.67	35.13	
	общо	84	27.464	14.19	24.38	30.55	
SHBG	<75 перс. %TM, АГВ+МГВ	62	99.957	40.47	89.68	110.23	0.026
	>75 перс. МГВ	5	57.854	23.05	29.23	86.48	
	общо	67	96.815	40.86	86.85	106.78	
Lg10%TM	<75 перс. %TM, АГВ+МГВ	92	1.247	0.14	1.22	1.28	0.000
	>75 перс. МГВ	5	1.517	0.02	1.49	1.54	
	общо	97	1.261	0.15	1.23	1.29	
MOR	<75 перс. %TM, АГВ+МГВ	92	20.337	2.33	19.85	20.82	0.002
	>75 перс. МГВ	5	23.700	0.57	22.99	24.41	
	общо	97	20.510	2.39	20.03	20.99	

Стъпаловидната логистична линейна регресия откри влияние на **размерите при раждане** (МГВ или АГВ дете) и **пола** на децата върху съдържанието на телесни мазнини, като рискът при родените МГВ и при момичетата е по-висок. Поради граничната сигнификантност на модела ($p=0.048$) в него се въведоха параметри, уточняващи МГВ статуса (ИТМ и ПИ при раждане, тип случай – предимно слаби, предимно къси или и двете, гестационна възраст). ПИ, даващ представа за охранеността (наличие на масти) при раждане, „изхвърли” всички останали фактори от модела, вкл. МГВ/АГВ статуса сам по себе си ($p=0.693$), с изключение на пола, който запази значението си: **ПИ** - $\beta = -2.17$, $p=0.032$; **Пол** - $\beta = 0.333$, $p=0.001$.

Като друг важен маркер на свързания с общото и абдоминално натрупване на мазнини риск, и сигнификантен фактор при предходни анализи, подложихме на основна оценка адипонектина (АДН). При стъпаловидна логистична линейна регресия на 15 фактора с възможно влияние върху нивото на АДН, последни са „изхвърлени” като несигнификантни пол, наличие на пубертет и ФО с диабет, ИТМ, ОТ, НОМА-IR, %TM и SHBG. Като сигнификантен фактор остана **принадлежността към МГВ или АГВ групата**

Анализът на данните от проучването **на абдоминалното затлъстяване** (І.Б., 2007 г.) относно влиянието на малките размери при раждане при наличие или липса на абдоминално затлъстяване върху основни кардиометаболитни фактори в предпубертетна възраст (за методологията, вж. стр. 12) потвърди горните резултати, като подчерта допълнително ролята на **постнаталното натрупване на мазнини**, най-вече в абдоминалната област. Изследвани са общо **150 деца** (12 МГВ и 138 родени АГВ) на ср. възраст 8.17 ± 1.1 год.

Родените МГВ имат по-малка ОТ, освен при настъпило вече абдоминално затлъстяване, при което средната **ОТ е с 2 cm по-голяма**. Сравненията са сигнификантни, независимо от малкия брой МГВ деца (Табл. 19, $n=12$).

Табл. 19. Сравнение на ОТ според наличието на абдоминално затлъстяване и размерите при раждане.

МГВ/АГВ		Ср. (cm)	n	SD	медиана
Нормална ОТ (<75-ти персентил)	МГВ	52.88	4	4.12	52.25
	АГВ	56.31	31	3.82	56.10
В риск (75-90 персентил)	МГВ	64.96	5	2.12	65.00
	АГВ	65.86	41	4.39	66.40
Абд. затлъстели (>90-ти перс.)	МГВ	79.17	3	8.65	79.30
	АГВ	76.95	66	5.18	76.48
Общо	МГВ	64.48	12	11.30	64.05
	АГВ	69.02	138	9.56	70.05
	общо*	68.66	150	9.75	69.75

* $p < 0.0001$ МГВ спрямо АГВ за всички сравнявани групи (ANOVA).

На Табл. 20 са посочени тези от сравнените фактори, които са показали статистически значими или гранично значими разлики при сравнението според размерите при раждане. Родените МГВ деца са по-ниски и леки спрямо АГВ връстници, докато в ИТМ и ОТ няма разлики ($p=0.123$). Серумният инсулин, НОМА-IR са повишени, а TNF- α е несигнификантно по-висок при МГВ.

АДН е несигнификантно по-висок при родените МГВ. Поради това го подложихме на допълнителен анализ, заедно с инсулина и НОМА-IR (в това проучване не е изследван SHBG), според степента на натрупване на коремни масти (I гр., II гр. и III гр.) и принадлежността към МГВ/АГВ групата.

Фигурите по-долу /4 и 5/ илюстрират зависимостта на най-значимите изследвани рискови фактори според размерите при раждане и абдоминално затлъстяване. Децата, родени малки, които в предпубертетна възраст са вече с абдоминално затлъстяване (III гр., ОТ>90 перс.), имат сигнификантно **по-високи серумен инсулин** ($p < 0.0001$) и **НОМА-IR** ($p < 0.0001$), както и **по-нисък АДН** ($p = 0.001$) спрямо нормални (I гр., ОТ \leq 75 перс.) предпубертетни деца, родени както АГВ, така и МГВ деца /Фиг. 6/. На Табл. 21 са представени и останалите показатели за повишен риск, открити в проучването и сравнени според наличието/липсата на абдоминално затлъстяване (чрез ОТ).

Фиг. 4. Сравнение в средните стойности на АДН според наличието на абдоминално затлъстяване и МГВ/АГВ статуса (2007 г.).

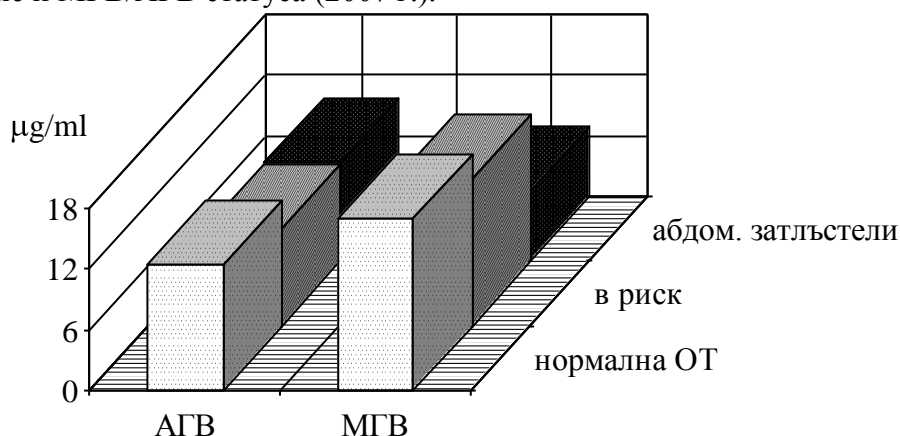
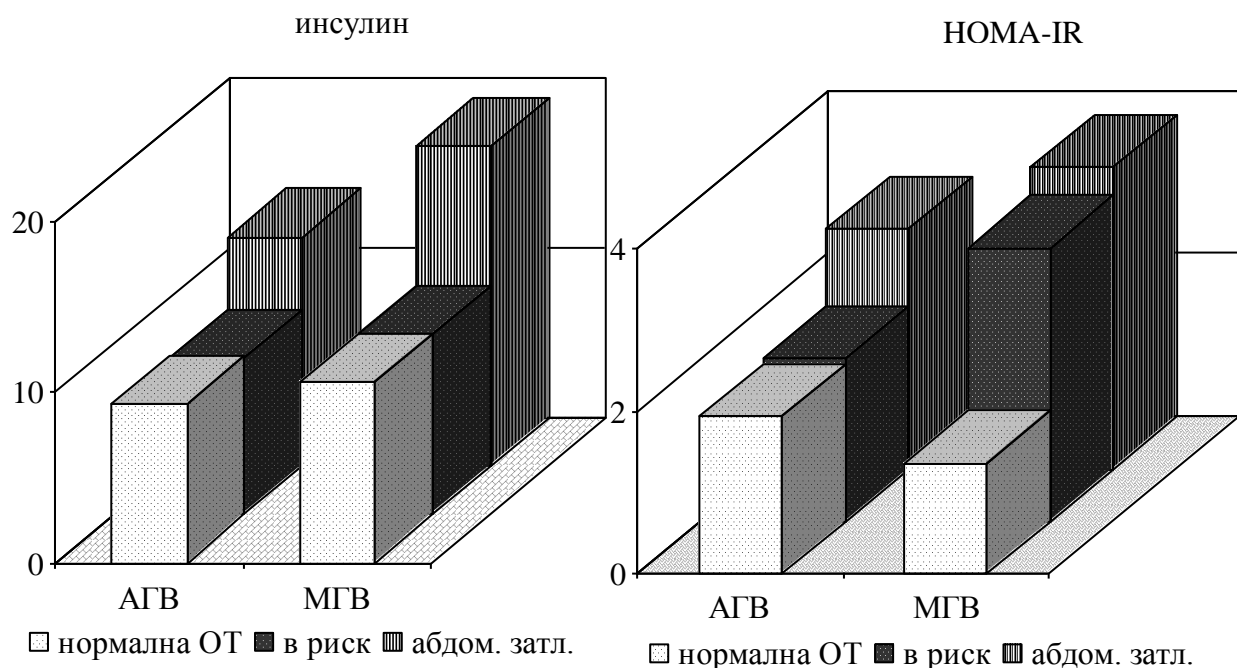


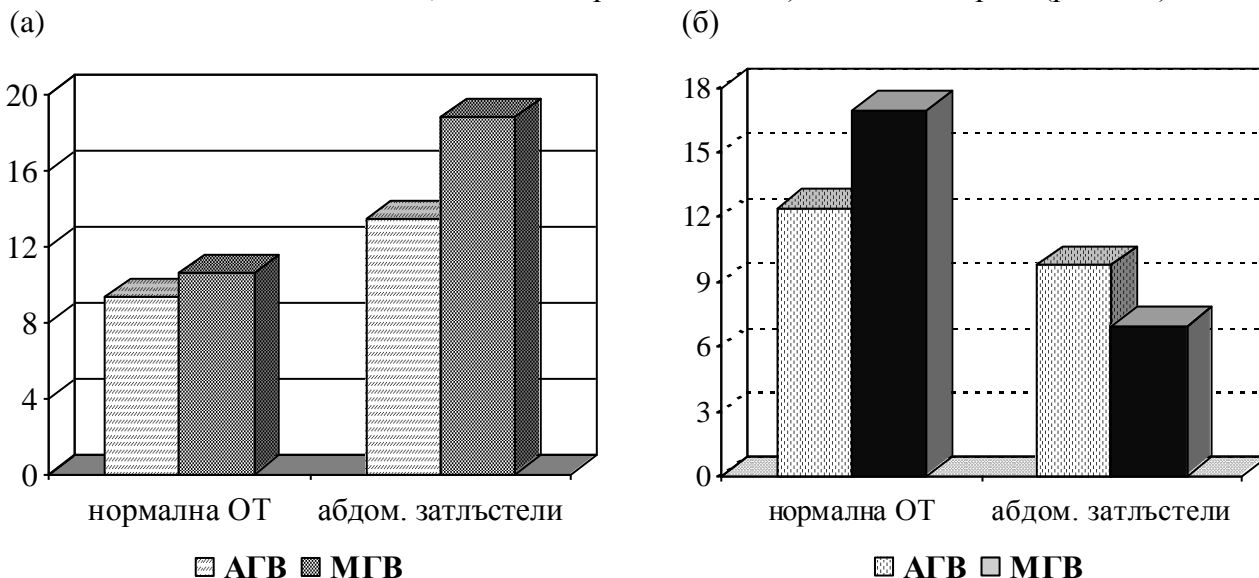
Табл. 21. Сравнение според АГВ/МГВ статуса на показатели, чиито разлики са показали сигнификантност или гранична сигнификантност.

		<i>n</i>	<i>Ср. с-ст</i>	<i>SD</i>	<i>95% CI на средната</i>	
					<i>Долна граница</i>	<i>Горна граница</i>
Възраст <i>p=0.061</i>	МГВ	12	7.5858	0.97066	6.9691	8.2026
	АГВ	137	8.2231	1.13376	8.0316	8.4147
Ръст <i>p=0.083</i>	МГВ	12	129.7917	9.71732	123.6176	135.9658
	АГВ	138	134.5710	9.04756	133.0480	136.0940
Тегло <i>p=0.082</i>	МГВ	12	33.5167	9.87705	27.2411	39.7922
	АГВ	138	38.5913	9.61221	36.9733	40.2093
ИТМ	МГВ	12	23.3975	5.19720	20.0954	26.6996
	АГВ	138	25.3909	4.61732	24.6136	26.1681
ОТ	МГВ	12	64.4833	11.30363	57.3014	71.6653
	АГВ	138	69.0178	9.55963	67.4086	70.6269
Инсулин <i>p=0.026</i>	МГВ	11	14.7182	6.55482	10.3146	19.1218
	АГВ	135	11.2378	4.78873	10.4226	12.0529
НОМА-IR <i>p=0.082</i>	МГВ	10	3.0692	1.33946	2.1110	4.0274
	АГВ	135	2.4307	1.09434	2.2444	2.6170
TNFα	МГВ	10	2.3700	0.74543	1.8368	2.9032
	АГВ	130	2.0692	0.90886	1.9115	2.2269
Адипонектин <i>p=0.068</i>	МГВ	11	13.3455	5.07629	9.9352	16.7558
	АГВ	134	10.4739	4.98031	9.6229	11.3249

Фиг. 5. Сравнение на инсулин и НОМА-IR (ОТ и МГВ/АГВ статус, 2007г.)



Фиг. 6. Ниво на серумен инсулин (а) и АДН (б) според размерите при раждане и наличие на абдоминално затлъстяване (<или>90-персентил за ОТ) на 8 год. възраст ($p < 0.001$).



III. I.A.3. ПРОУЧВАНИЯ НА КАРДИОМЕТАБОЛИТНИЯ РИСК.

Метаболитният риск не може да се разглежда изолирано от показателите на СС риск (кардиометаболитен). По-долу са представени резултатите от I-то проучване (според размерите при раждане на перипубертетни деца, 2002 год.), касаещи стойностите на САН, ДАН и ПЧ. Както посочихме по-горе, няма разлика във ФО със ССЗ, затлъстяване и диабет между МГВ/АГВ деца, поради което данните за ФО не участват в настоящия анализ.

Табл. 22. Други показатели, сравнени в зависимост от антропометричните разлики при раждане и на 8 год. /проучване I. Б/.

Абд. затлъстели			СрАН	HDLx.	HOMA	ALAT	ОХ	TG	IL-6	КГ
	МГВ	Ср.	81.43	1.02	3.72	16.90	4.02	1.23	1.60	4.53
		SD	7.04	0.1	1.2	2.8	0.2	0.8	0.8	0.5
	АГВ	Ср.	88.32	1.23	2.95	19.85	4.44	1.06	2.13	4.89
		SD	8.2	0.3	1.2	8.7	0.8	0.7	1.8	0.3
Нормал-на ОТ	МГВ	Ср.	71.85	1.36	2.02	13.83	4.60	0.81	1.20	4.70
		SD	9.3	0.1	0.3	5.5	0.5	0.2	1.0	0.4
	АГВ	Ср.	73.01	1.38	1.94	13.37	4.21	0.75	1.52	4.75
		SD	6.3	0.4	0.6	3.72	0.6	0.3	1.8	0.5
ОБЩО	МГВ	Ср.	75.45	1.21	2.87	15.14	4.35	0.99	1.37	4.63
		SD	9.4	0.2	1.2	4.5	0.5	0.5	0.9	0.4
	АГВ	Ср.	82.58	1.28	2.57	17.44	4.35	.9470	1.90	4.84
		SD	10.6	0.3	1.2	7.9	0.7	.61400	1.9	0.4
$p^{\text{д}}$			<0.0001	0.008	<0.0001	<0.0001	0.232	0.008	0.090	0.063

$\&$ Заб. Сигнификантността е определяна по метода на множествени сравнения (ANOVA).

На Табл. 23 са преставени средните стойности на САН, ДАН и ПЧ според МГВ/АГВ принадлежността на участниците. Налице е сигнификантна разлика само за **САН**. Не се откриват значими разлики по пол нито за САН ($p=0.623$), нито за ДАН ($p=0.698$), вкл. при отчитане (контролиране) за МГВ/АГВ статуса. Изключение прави пулсовата честота, по-ускорена при момичетата (82.78 ± 11.5 с/у 75.72 ± 9.8 уд/мин., $p=0.002$), също без МГВ/АГВ разлика.

Табл. 23. Средни стойности на артериално налягане и пулсова честота според размерите при раждане.

		n	Mean	SD	SE	95% Confidence Interval		Min	Max
						долна граница	горна граница		
САН	МГВ	54	104.48	10.6	1.44	101.58	107.37	80.0	122.5
	АГВ	43	98.07	10.5	1.61	94.83	101.31	82.5	122.5
	Общо*	97	101.64	11.0	1.12	99.42	103.85	80.0	122.5
ДАН	МГВ	54	71.81	10.47	1.42	68.95	74.66	50.0	97.5
	АГВ	43	70.47	10.03	1.53	67.38	73.55	50.0	85.0
	Общо	97	71.21	10.2	1.04	69.15	73.28	50.0	97.5
ПЧ	МГВ	54	80.61	11.61	1.58	77.44	83.78	52.0	106.0
	АГВ	43	78.44	10.90	1.66	75.09	81.80	60.0	106.0
	Общо	97	79.65	11.3	1.15	77.37	81.93	52.0	106.0

* $p=0.004$

Подобни са закономерностите при производните величини пулсово напрежение (ПН), което също е сигнификантно по-високо при родените МГВ, и средно артериално налягане (СрАН), макар че не достига сигнификантност /Табл. 24/. В проучване I. Б (2007 г.) също се открива разлика в СрАН спред МГВ/АГВ статуса и наличието на абдоминално затлъстяване, както и на някои други кардиометаболитни показатели /вж. по-горе, Табл. 22, стр. 34/.

Табл. 24. Сравнение на СрАН и ПН (mmHg) според размерите при раждане.

		n	Ср. с-ст	SD	p	95% CI		Min	Max
						долна граница	горна граница		
СрАН	МГВ	54	82.70	9.66	0.127	80.06	85.33	63.33	105.00
	АГВ	43	79.67	9.60		76.71	82.62	60.83	95.83
	Общо	97	81.35	9.70		79.40	83.31	60.83	105.00
ПН	МГВ	54	32.67	8.80	0.003	30.27	35.07	17.20	57.50
	АГВ	43	27.60	7.33		25.35	29.86	15.00	47.50
	Общо	97	30.42	8.52		28.71	32.14	15.00	57.50

Чрез корелационен анализ се потърсиха взаимните влияния между множество СС, метаболитни и антропометрични фактори, които биха могли да имат отношение към АН и ПЧ. При двупосочно сравнение най-висока корелация с МГВ статуса показва **САН** ($r=0.291$, $p=0.004$). В Табл. 25 са

показани само тези корелации, които са показали сигн. зависимост. В „**боло**” са посочени само тези сигнификантни корелации, които не са взаимозависими и взаимопроизводни (напр. ръст и ИТМ), а в червено са означени тези от тях, които са важни за настоящата работа. Корелациите са контролирани за статуса при раждане (МГВ/АГВ), т. е. отчетено е неговото влияние.

Табл. 25. Корелационни зависимости между САН, ДАН и ПЧ, и с др. фактори.

		<i>P</i>	<i>Тег</i>	<i>ИТМ</i>	<i>САН</i>	<i>ДАН</i>	<i>ПЧ</i>	<i>Корт.</i>	<i>SHBG</i>	<i>ОТ</i>	<i>Инс.</i>	<i>АДН</i>	<i>%ТМ</i>
P	Correlation	1.000	0.438	-0.044	0.257	0.097	0.161	0.074	-0.335	0.159	-0.009	0.132	0.193
	p (2-tailed)		0.001	0.742	0.052	0.470	0.227	0.581	0.010	0.233	0.948	0.325	0.147
Тег	Correlation	0.438	1.000	0.875	0.466	0.348	-0.004	-0.037	-0.590	0.894	0.076	0.058	0.861
	p (2-tailed)	0.001		0.000	0.000	0.007	0.976	0.781	0.000	0.000	0.570	0.667	0.000
ИТМ	Correlation	-0.044	0.875	1.000	0.366	0.328	-0.091	-0.097	-0.484	0.909	0.106	0.013	0.851
	p (2-tailed)	0.742	0.000		0.005	0.012	0.498	0.469	0.000	0.000	0.428	0.925	0.000
САН	Correlation	0.257	0.466	0.366	1.000	0.713	0.182	0.292	-0.130	0.414	-0.088	0.023	0.419
	p (2-tailed)	0.052	0.000	0.005		0.000	0.173	0.026	0.330	0.001	0.509	0.864	0.001
ДАН	Correlation	0.097	0.348	0.328	0.713	1.000	0.009	0.113	-0.125	0.317	-0.069	-0.032	0.315
	p (2-tailed)	0.470	0.007	0.012	0.000		0.946	0.399	0.351	0.015	0.607	0.811	0.016
ПЧ	Correlation	0.161	-0.004	-0.091	0.182	0.009	1.000	0.271	0.000	-0.080	-0.167	-0.032	0.078
	p (2-tailed)	0.227	0.976	0.498	0.173	0.946		0.040	0.997	0.550	0.211	0.811	0.562
Корт.	Correlation	0.074	-0.037	-0.097	0.292	0.113	0.271	1.000	-0.051	-0.091	0.207	0.335	-0.028
	p (2-tailed)	0.581	0.781	0.469	0.026	0.399	0.040		0.701	0.499	0.119	0.010	0.838
SHBG	Correlation	-0.335	-0.590	-0.484	-0.130	-0.125	0.000	-0.051	1.000	-0.529	0.019	-0.074	-0.549
	p (2-tailed)	0.010	0.000	0.000	0.330	0.351	0.997	0.701		0.000	0.890	0.580	0.000
ОТ	Correlation	0.159	0.894	0.909	0.414	0.317	-0.080	-0.091	-0.529	1.000	0.100	-0.027	0.865
	p (2-tailed)	0.233	0.000	0.000	0.001	0.015	0.550	0.499	0.000		0.455	0.842	0.000
Инс.	Correlation	-0.009	0.076	0.106	-0.088	-0.069	-0.167	0.207	0.019	0.100	1.000	0.145	-0.051
	p (2-tailed)	0.948	0.570	0.428	0.509	0.607	0.211	0.119	0.890	0.455		0.276	0.704
АДН	Correlation	0.132	0.058	0.013	0.023	-0.032	-0.032	0.335	-0.074	-0.027	0.145	1.000	-0.057
	p (2-tailed)	0.325	0.667	0.925	0.864	0.811	0.811	0.010	0.580	0.842	0.276		0.670
%ТМ	Correlation	0.193	0.861	0.851	0.419	0.315	0.078	-0.028	-0.549	0.865	-0.051	-0.057	1.000
	p (2-tailed)	0.147	0.000	0.000	0.001	0.016	0.562	0.838	0.000	0.000	0.704	0.670	
	df	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	0

САН показва най-изразена корелация с *ОТ*, *%ТМ*, *ИТМ*, *настоящ ръст*, *тегло* и *кортизол*, докато *ДАН* с *ОТ*, *%ТМ*, *ИТМ* и *настоящо тегло*. Пулсовата честота (*ПЧ*) корелира само с *кортизола* и *адипонектина*, а най-много и сигнификантни корелации показва *SHBG* – с *ръста*, *теглото*, *ИТМ*, *ОТ* и *%ТМ*. От своя страна, *%ТМ* и *ОТ* корелира със *САН*, *ДАН* и *SHBG* – колкото повече абдоминални телесни мазнини, толкова по-високо *АН* и по-нисък *SHBG*, независимо от размерите при раждане, като зависимостта е силно сигнификантна на 10 год. възраст.

Сред децата със серумен кортизол над медианата (388.2 nmol/l), родените МГВ имат сигнификантно **по-високо САН** в сравнение с родените АГВ (106.9 ± 9.1 с/у 99.9 ± 7.4 mmHg, $p=0.031$).

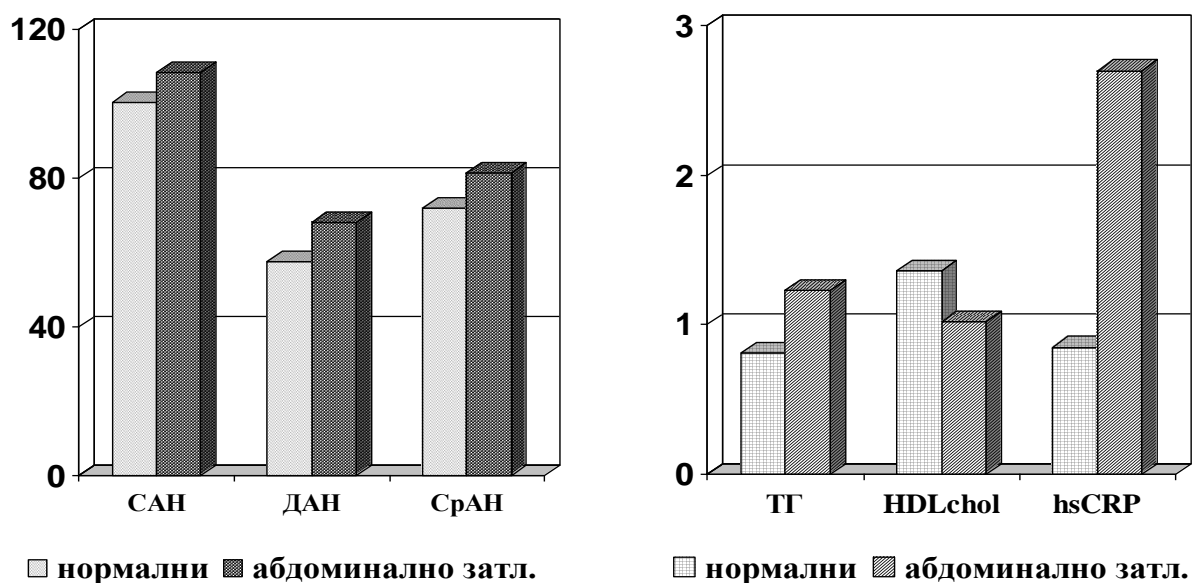
Дали същите зависимости се откриват и 5 год. по-късно, в реалностите на много по-голяма честота на затлъстяването в детска възраст? Проверихме това във проучване I.Б (на абдоминалното затлъстяване, 2007 год.) /Табл. 26/.

Табл. 26. Разлика според МГВ/АГВ статуса при раждане при предпубертетни деца с и без абдоминално затлъстяване.

		n	средно	SD	p	95% CI		Min	Max
						долна граница	горна граница		
САН	МГВ	12	105.08	9.9	0.115	98.79	111.38	90	122
	АГВ	137	110.72	11.9		108.70	112.75	86	140
ДАН	МГВ	12	63.33	8.6	0.107	57.86	68.81	50	75
	АГВ	137	67.78	9.1		66.24	69.33	50	98
ПЧ	МГВ	12	94.17	12.5	0.710	86.19	102.14	80	120
	АГВ	138	95.86	15.2		93.29	98.42	54	120

Проверихме разликите в СС параметри при родени МГВ деца с ОТ>90-ти перс., което е основен фокус в настоящия труд /Фиг. 7/. Както и в проучване I.А., разликата в **СрАН** е сигнификантна ($p=0.05$), докато разликите в САН и ДАН не са (по-малко изследвани МГВ). Налице са гранични разлики в ALAT (16.9 ± 3.8 с/у 13.8 ± 3.7 IU/l, $p=0.08$) и hsCRP ($p=0.07$).

Фиг. 7. Сравнение на фактори, свързани с кардиометаболитен риск според наличието или липсата на абдоминално затлъстяване при родени МГВ предпубертетни деца.



По-долу /Табл. 27/ са представени корелациите на СС, при отчитано влияние на размерите при раждане. В червено са отбелязани тези корелации, които са значими за целите на настоящата работа. Резултатите от линейния регресионен модел със зависима променлива **СрАН** и стъпаловидно въвеждане на сигнификантно корелиращите фактори от анализите до момента, са представени на Табл. 28. В модела участват **ОТ** (абдоминално засягане), **АЛАТ** (хепатостеатоза), **НОМА-IR** (ИР), които са високо сигнификантни. Влияние оказват и **размерите при раждане** ($p=0.02$). При всички други регресионни анализи се установява влияние основно на коремната обиколка (ОТ).

Табл. 27. Корелационни зависимости между САН, ДАН, ПЧ и други рисковифактори, контролирани за МГВ/АГВ принадлежност (2007 г.).

		Тегло	Ръст	ИТМ	ОТ	САН	ДАН	ПЧ	АДН	НОМАIR
Тегло	Correlation	1.000	0.776	0.902	0.910	0.711	0.607	0.047	-0.286	0.584
	p (2-tailed)	.	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	.585	0.001	0.000
Ръст	Correlation	0.776	1.000	0.447	0.529	0.472	0.313	0.030	-0.174	0.426
	p (2-tailed)	0.000	.	0.000	0.000	0.000	0.000	.725	0.040	0.000
ИТМ	Correlation	0.902	0.447	1.000	0.949	0.723	0.667	0.026	-0.296	0.508
	p (2-tailed)	0.000	0.000	.	0.000	0.000	0.000	0.758	0.000	0.000
ОТ	Correlation	0.910	0.529	0.949	1.000	0.736	0.632	0.076	-0.291	0.523
	p (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	.	0.000	0.000	0.374	0.000	0.000
САН	Correlation	0.711	0.472	0.723	0.736	1.000	0.745	0.125	-0.159	0.397
	p (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	.	0.000	0.143	0.060	0.000
ДАН	Correlation	0.607	0.313	0.667	0.632	0.745	1.000	0.080	-0.105	0.319
	p (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	.	0.349	0.219	0.000
ПЧ	Correlation	0.047	0.030	0.026	0.076	0.125	0.080	1.000	0.071	0.127
	p (2-tailed)	0.585	0.725	0.758	0.374	0.143	0.349	.	0.403	0.134
АДН	Correlation	-0.286	-0.174	-0.296	-0.291	-0.159	-0.105	0.071	1.000	-0.079
	p (2-tailed)	0.001	0.040	0.000	0.000	0.060	0.219	0.403	.	0.352
НОМА IR	Correlation	.0584	0.426	0.508	0.523	0.397	0.319	0.127	-0.079	1.000
	p (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.134	0.352	.
	df	138	138	138	138	138	138	138	138	0

III. I.A.4. ПРОУЧВАНИЯ НА КАРДИОРЕНАЛНИЯ РИСК.

В първото ни проучване относно влиянието на малките размери при раждане върху рисковите фактори за адултна заболяемост се откриха промени в някои бъбречни параметри при млади възрастни (18 год.). Поради това си поставихме за цел да проверим за наличие на такива отклонения и на взаимоотношенията им с други рискови фактори в перипубертетна възраст /Табл. 29/.

Табл. 28. Линеарна логистична регресия със зависима променлива СрАН.

модел		Коефициенти		Стандарт.изирани коефициенти	t
		<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Beta</i>	
2	(Constant)	81.946	2.742		29.886
	ALAT	0.502	0.104	0.358	4.813
	ОТ (категория)*	3.994	0.951	0.312	4.200
3	(Constant)	76.986	2.946		26.129
	ALAT	0.435	0.102	0.310	4.283
	ОТ (категория)*	3.766	0.912	0.295	4.130
	НОМА-IR	2.244	0.606	.268	3.701
4	(Constant)	65.265	5.778		11.295
	<i>ALAT</i>	0.412	0.100	0.294	4.107
	<i>ОТ (категория)*</i>	3.857	0.898	0.302	4.294
	<i>НОМА-IR</i>	2.462	0.604	0.294	4.077
	<i>1=МГВ, 2=АГВ</i>	6.080	2.593	0.166	2.345

Табл. 29. Бъбречни размери и обеми според МБВ/АГВ принадлежност.

		n	ср. с-ст	SD	95% CI		мин		p
					долна г-ца	горна г-ца			
ЛБО (cm³)	МГВ	54	64.76	18.17	59.80	69.72	36.36	124.21	0.025
	агв	43	75.20	26.90	66.92	83.48	38.06	168.28	
ДБО (cm³)	МГВ	54	55.33	13.15	51.74	58.92	31.38	99.49	0.012
	агв	43	65.04	23.57	57.79	72.30	34.50	145.98	
ЛБнадл. (cm)	МГВ	54	8.41	0.61	8.25	8.58	7.15	10.00	0.022
	агв	43	8.78	0.94	8.49	9.07	7.30	11.70	
ЛБнапр. (cm)	МГВ	54	3.45	0.51	3.31	3.59	2.50	5.00	0.022
	агв	43	3.72	0.64	3.52	3.92	2.65	5.50	
ЛБпрзад (cm).	МГВ	54	4.20	0.50	4.07	4.34	2.90	5.60	0.515
	агв	43	4.27	0.51	4.12	4.43	3.20	5.40	
ДБнадл (cm)	МГВ	54	7.93	0.60	7.77	8.10	6.80	9.45	0.025
	агв	43	8.27	0.84	8.01	8.52	7.35	10.85	
ДБнапр (cm)	МГВ	54	3.24	0.50	3.1	3.4	2.00	4.75	0.024
	агв	43	3.49	0.58	3.3	3.7	2.45	5.00	
ДБпрзад (cm).	МГВ	54	4.09	0.4	3.9	4.2	3.05	5.55	0.349
	агв	43	4.19	0.6	4.0	4.4	3.00	5.95	
САН (mmHg)	МГВ	54	104.5	10.6	101.6	107.4	80.0	122.5	0.004
	агв	43	98.1	10.5	94.8	101.3	82.5	122.5	
ДАН (mmHg)	МГВ	54	71.8	10.5	68.9	74.7	50.0	97.5	0.525
	агв	43	70.5	10.0	67.4	73.5	50.0	85.0	

При анализ по пол при момчетата се повтарят горните сигнификантни разлики, както и в общата изследвана група, докато при момчетата няма сигнификантност на разликите (данните не са показани). Докато при момчетата наличните УЗ клинично незначими аномалии преобладават несигнификантно при родените МГВ (29.6% с/у 22.2%, $p=0.543$), при момчетата е налице сигнификантна разлика, с по-голям брой открити такива разлики при децата, родени АГВ (3.7% с/у 31.3% при родените АГВ, $p=0.011$).

Като най-важна приемаме разликата в посока по-малък БО при родените МГВ /Табл. 30/

Табл. 30. Бъбречен обем според размерите при раждане.

	<i>момчета</i>			<i>момчета</i>		
	<i>МГВ</i>	<i>АГВ</i>	<i>p</i>	<i>МГВ</i>	<i>АГВ</i>	<i>p</i>
ДБО (cm ³)	54.5±11.0	68.9±27.1	0.010	56.7±15.2	58.6±14.6	<i>n.s.</i>
ЛБО (cm ³)	62.6±13.8	78.8±28.5	0.009	67.2±21.5	69.1±23.7	<i>n.s.</i>

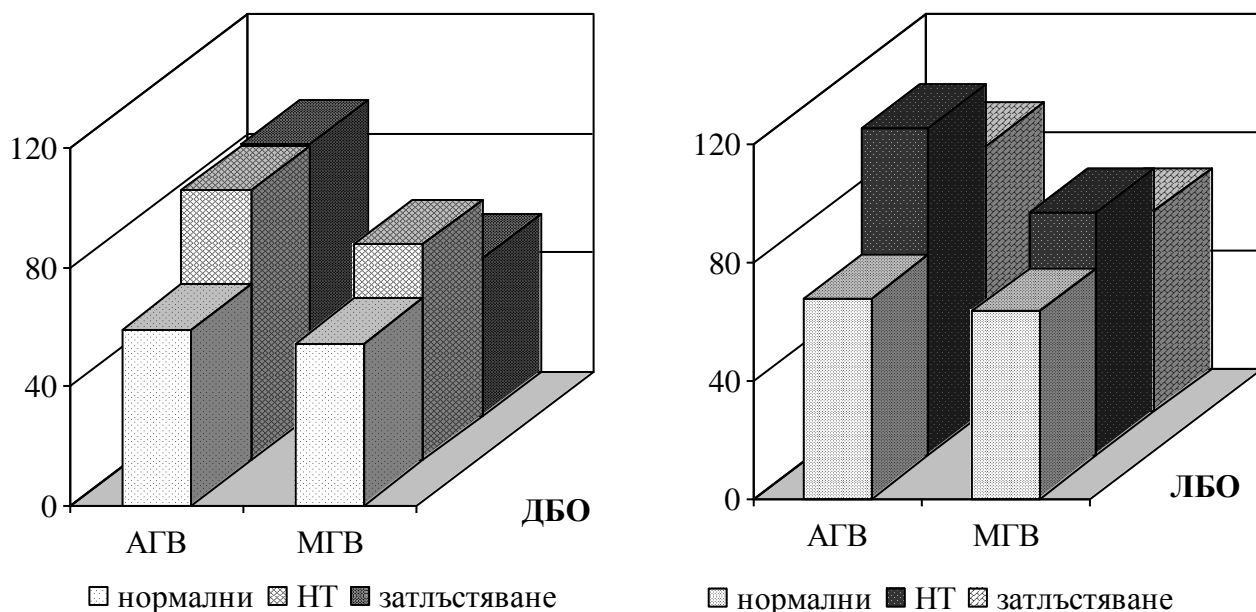
Табл. 31. Корелации на БО с основни показатели на растежа.

Контр. за пол	<i>ТегР</i>	<i>ДР</i>	<i>АР</i>	<i>ИТМ</i>	<i>ОТ</i>	<i>ЛБО</i>	<i>ДБО</i>	<i>МГВ/АГВ</i>
ТегР r	1.000	0.764	0.236	-0.032	-0.033	0.182	0.315	0.784
p	.	0.000	0.025	0.762	0.756	0.086	0.002	0.000
ДР r	0.764	1.000	0.245	0.040	0.056	0.199	0.320	0.700
p	0.000	.	0.020	0.710	0.600	0.059	0.002	0.000
Акт. Р r	0.236	0.245	1.000	0.000	0.186	0.290	0.268	0.119
p	0.025	0.020	.	0.997	0.079	0.006	0.011	0.262
ИТМ r	-0.032	0.040	0.000	1.000	0.888	0.369	0.350	-0.007
p	0.762	0.710	.997	.	0.000	0.000	0.001	0.947
ОТ r	-0.033	0.056	0.186	0.888	1.000	0.441	0.433	-0.024
p	0.756	0.600	0.079	0.000	.	0.000	0.000	0.820
ЛБО r	0.182	0.199	0.290	0.369	0.441	1.000	0.649	0.209
p	0.086	0.059	0.006	0.000	0.000	.	0.000	0.048
ДБО r	0.315	0.320	0.268	0.350	0.433	0.649	1.00	0.215
p	0.002	0.002	0.011	0.001	0.000	0.000	.	0.042
МГВ/АГВ r	0.784	0.700	0.119	-0.007	-0.024	0.209	0.215	1.000
p	0.000	0.000	0.262	0.947	0.820	0.048	0.042	.

Какво е влиянието на теглото върху БО? Корелациите на БО с някои основни параметри на растежа са представени на Табл. 31. В *сиво* са подчертани подразбиращите се корелации, а в *черно* – важните като резултат.

При сравнение поотделно за двата бъбрека според наличието на НТ/затлъстяване (ИТМ>25 и 30 кг/м² по Cole) и размерите при раждане се откриха еднопосочни промени в двата пола, сумарно представени на Фиг. 8.

Фиг. 8. Зависимост на БО от наличието на НТ/затлъстяване и МГВ/АГВ принадлежност.



Очевидно е, че и при ДБО, и при ЛБО родените МГВ имат по-малки стойности ($p < 0.0001$ за всички сравнения според МГВ/АГВ статус, анализ ANOVA), т.е. по-малки бъбреци.

От фигурата се вижда и една друга много интересна закономерност – и в двете групи (МГВ/АГВ) **децата с наистоящо затлъстяване имат намален обем** и на двата бъбрека спрямо тези с НТ. За да проверим достоверността на този факт, извършихме анализ според %ТМ в организма, Табл. 37. Видно е, че горната закономерност изчезва и децата с най-много масти имат най-голям БО, т.е. тя не е обусловена от съдържанието на мазнини. Във всички категории родените МГВ са с по-малък БО, като разликата е високо сигнификантна.

Децата с ИТМ над медианата демонстрират сигн. по-малки предно-задни размери на ЛБ само при родените МГВ (4.10 ± 0.5 c/y 4.35 ± 0.5 cm, $p = 0.014$).

При двата пола родените МГВ от най-ниския квантил на БО (<25-ти перцентил) имат сигнификантно **по-високо САН** в сравнение с всички останали (101.4 ± 8.7 c/y 91.4 ± 7.1 mmHg, $p = 0.008$). При десния бъбрек **обемът** корелира сигнификантно и с пубертетното развитие – по-голям е при настъпил пубертет ($r = 0.328$, $p = 0.011$), а при ЛБ **обемът** корелира право пропорционално с наличието на пубертет ($r = 0.364$, $p = 0.005$), САН ($r = 0.277$, $p = 0.034$), ДАН ($r = 0.272$, $p = 0.037$) и обратно пропорционално със SHBG ($r = -0.311$, $p = 0.013$).

При приложение на **линеарна логистична регресия** обемите и на двата бъбрека при стъпаловидно (stepwise) създаване на модели с въвеждане на 12 променливи величини с евентуално значение, остава сигнификантно право пропорционално значението само на БезММ:

- ЛБО - $\beta = 0.524$, $p < 0.0001$
- ДБО - $\beta = 0.579$, $p < 0.0001$

При създаване на модели отзад напред (backward regression) има и други фактори със сигнификантно значение:

- **Обем на ЛБ:**
 - БезММ - $\beta = 0.436$, $p=0.001$
 - ММ - $\beta = 0.460$, $p=0.020$
 - ИТМ - $\beta = -0.346$, $p=0.075$
- **Обем на ДБ:**
 - БезММ - $\beta = 0.579$, $p<0.0001$
 - Пол - $\beta = 0.368$, $p=0.009$
 - ДР - $\beta = 0.305$, $p=0.012$
 - Пубертет - $\beta = 0.581$, $p<0.0001$

Табл. 32. Разлики в БО и аномалии според МГВ/АГВ статуса и тертилите на %ТМ.

			ДБО* (cm ³)	ЛБО*(cm ³)	аномалии* (%)
%ТМ <33-ти персентил	МГВ	средно	54.05	62.07	18
		N	11	11	11
		SD	12.20	25.10	4
	АГВ	средно	54.01	63.66	33
		N	6	6	6
		SD	16.22	14.97	5
	Общо	средно	54.03	62.63	24
		N	17	17	17
		SD	13.25	21.55	4
%ТМ 33 до 66-ти персентил	МГВ	средно	54.93	64.14	20
		N	35	35	35
		SD	11.91	14.57	4
	АГВ	средно	59.81	68.86	30
		N	27	27	27
		SD	17.22	25.09	5
	Общо	средно	57.06	66.19	24
		N	62	62	62
		SD	14.54	19.80	4
%ТМ >66-ти персентил	МГВ	средно	58.81	71.19	0
		N	8	8	8
		SD	19.75	22.53	0
	АГВ	средно	85.79	99.25	10
		N	10	10	10
		SD	30.78	24.15	3
	Общо	средно	73.80	86.78	6
		N	18	18	18
		SD	29.20	26.90	2

* $p=0.001$; * $p=0.221$ (ANOVA)

Всъщност, при всички модели безмастната телесна тъкан (БезММ) е фактор с най-голямо право пропорционално значение за обема на бъбреците. В нашия анализ по-горе при родените МГВ тя е сигнификантно по-ниска.

II. ПРОУЧВАНЕ ОТНОСНО АКТУАЛНОТО СЪСТОЯНИЕ И УВЕЛИЧЕНИЕТО НА ЧЕСТОТАТА НА ОБЩОТО И АБДОМИНАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ СРЕД ДЕЦА И ЮНОШИ ОТ ГР. ВАРНА

1. II. А. Трансверзално проучване на антропометричните показатели при здрави градски деца и юноши на възраст от 6 до 18 години (2007 год.) и на деца от детските градини от 3 до 6 години (2009 год.) с цел създаване на референтни персентилни криви за ИТМ и ОТ.

В последното десетилетие ИТМ е общоприет начин за оценка на телесната маса и при деца. В опит за създаване на съвременни референтни стойности за На следващите таблици /Табл. 33, Табл. 34/ и графики /Фиг. 9, Фиг. 10/ са представените изгладени основни персентили за ИТМ по пол при деца на възраст от 3 до 18 год. на базата на обобщени данни от 2007 и 2009 г.

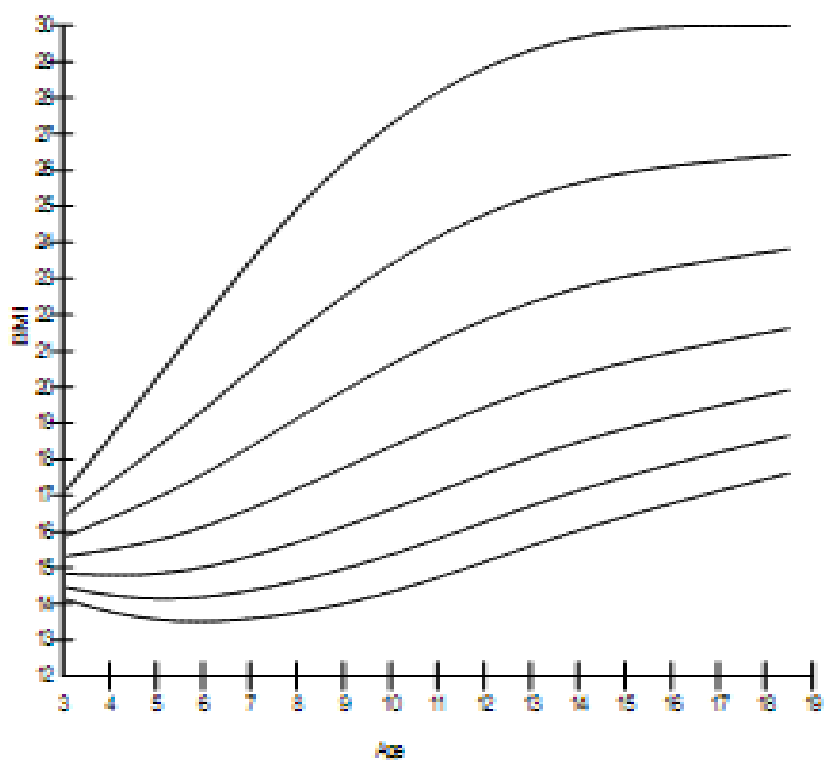
Табл. 33. LMS-изгладени персентилни стойности за ИТМ (kg/m^2) на момчета на възраст от 3 до 18 год. от гр. Варна (2007-09 год.).

Възраст (год.)	<i>момчета</i>							
	<i>L</i>	<i>M</i>	<i>S</i>	<i>P3</i>	<i>P25</i>	<i>P50</i>	<i>P75</i>	<i>P97</i>
3.0	-3.35	15.32	0.05	14.11	14.83	15.32	15.88	17.16
3.5	-3.18	15.40	0.01	13.95	14.81	15.40	16.10	17.80
4.0	-2.99	15.50	0.07	13.79	14.79	15.50	16.37	18.58
4.5	-2.81	15.61	0.09	13.66	14.79	15.61	16.64	19.39
5.0	-2.63	15.76	0.01	13.57	14.83	15.76	16.93	20.21
5.5	-0.45	15.93	0.11	13.52	14.90	15.93	17.25	21.04
6.0	-0.30	16.13	0.12	13.51	15.01	16.13	17.59	21.86
6.5	-2.15	16.37	0.12	13.54	15.15	16.37	17.56	22.67
7.0	-0.01	16.62	0.13	13.59	15.31	16.62	18.34	23.46
7.5	-0.88	16.90	0.14	13.66	15.50	16.90	18.73	24.21
8.0	-0.77	17.18	0.14	13.75	15.70	17.17	19.12	24.92
8.5	-0.68	17.47	0.15	13.87	15.91	17.47	19.51	25.58
9.0	-0.60	17.63	0.15	14.01	16.14	17.76	19.90	26.19
9.5	-0.54	18.05	0.16	14.16	16.37	18.05	20.26	26.75
10.0	-0.50	18.34	0.16	14.33	16.61	18.34	20.62	27.27
10.5	-0.47	18.63	0.16	14.52	16.85	18.63	20.95	27.73
11.0	-0.45	18.91	0.16	14.72	17.10	18.91	21.27	28.14
11.5	-0.45	19.18	0.16	14.94	17.35	19.18	21.57	28.50
12.0	-0.46	19.44	0.16	15.16	17.59	19.44	21.85	28.81
12.5	-0.47	19.68	0.16	15.38	17.83	19.68	22.10	29.08
13.0	-0.49	19.91	0.16	15.60	18.05	19.91	22.33	29.32
13.5	-0.51	20.13	0.15	15.72	18.27	20.13	22.54	29.51
14.0	-0.53	20.32	0.15	16.02	18.47	20.32	22.73	29.67
14.5	-0.56	20.51	0.15	16.22	18.66	20.51	22.90	29.79
15.0	-0.59	20.67	0.15	16.41	18.84	20.67	23.05	29.88
15.5	-0.61	20.83	0.14	16.60	19.01	20.83	23.19	29.93
16.0	-0.64	20.97	0.14	16.77	19.17	20.97	23.31	29.97
16.5	-0.67	21.11	0.14	16.95	19.33	21.11	23.42	29.99
17.0	-0.70	21.24	0.14	17.12	19.48	21.24	23.52	30.00
17.5	-0.73	21.37	0.14	17.28	19.62	21.37	23.62	29.99
18.0	-0.76	21.50	0.13	17.45	19.77	21.50	23.72	29.99

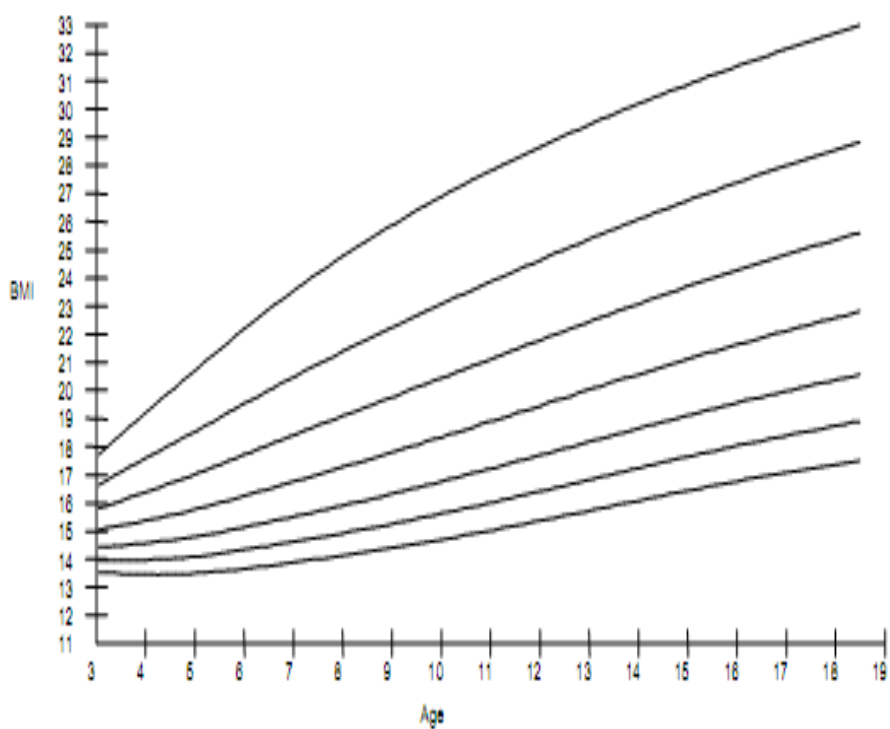
Табл. 34. LMS-изгладени персентилни стойности за ИТМ (kg/m^2) на момичета на възраст от 3 до 18 год. от гр. Варна (2007-09 год.).

Възраст (год.)	<i>момчета</i>							
	<i>L</i>	<i>M</i>	<i>S</i>	<i>P3</i>	<i>P25</i>	<i>P50</i>	<i>P75</i>	<i>P97</i>
3.0	-3.36	15.04	0.07	13.54	14.42	15.04	15.80	17.73
3.5	-3.19	15.20	0.08	13.50	14.49	15.20	16.09	18.45
4.0	-3.02	15.37	0.09	13.47	14.57	15.37	16.39	19.21
4.5	-2.87	15.56	0.09	13.47	14.67	15.56	16.80	19.97
5.0	-2.74	15.76	0.10	13.51	14.80	15.76	17.02	20.71
5.5	-2.62	16.00	0.11	13.58	14.96	16.00	17.36	21.45
6.0	-2.51	16.25	0.11	13.67	15.14	16.25	17.71	22.18
6.5	-2.40	16.51	0.12	13.78	15.33	16.51	18.06	22.88
7.0	-2.31	16.76	0.12	13.89	15.52	16.76	18.41	23.54
7.5	-2.22	17.01	0.13	14.01	15.71	17.01	18.75	24.17
8.0	-2.14	17.27	0.13	14.13	15.91	17.27	19.09	24.76
8.5	-2.06	17.53	0.14	14.26	16.11	17.53	19.43	25.33
9.0	-1.99	17.80	0.14	14.40	16.32	17.80	19.76	25.87
9.5	-1.92	18.06	0.14	14.55	16.53	18.07	20.10	26.39
10.0	-1.86	18.34	0.14	14.70	16.76	18.34	20.44	26.89
10.5	-1.80	18.62	0.15	14.86	16.99	18.62	20.78	27.36
11.0	-1.74	18.90	0.15	15.03	17.22	18.90	21.11	27.81
11.5	-1.68	19.18	0.15	15.20	17.46	19.18	21.45	28.24
12.0	-1.63	19.46	0.15	15.38	17.69	19.46	21.78	28.66
12.5	-1.56	19.74	0.15	15.56	17.93	19.74	22.11	29.06
13.0	-1.53	20.03	0.15	15.74	18.17	20.03	22.44	29.45
13.5	-1.48	20.30	0.15	15.92	18.41	20.30	22.76	29.82
14.0	-1.43	20.58	0.16	16.10	18.65	20.58	23.08	30.19
14.5	-1.39	20.85	0.16	16.27	18.89	20.85	23.39	30.54
15.0	-1.35	21.12	0.16	16.45	19.12	21.12	23.69	30.88
15.5	-1.31	21.38	0.16	16.62	19.34	21.38	23.99	31.20
16.0	-1.25	21.63	0.16	16.78	19.56	21.63	24.28	31.52
16.5	-1.23	21.88	0.16	16.94	19.77	21.88	24.56	31.83
17.0	-1.19	22.12	0.16	17.09	19.98	22.12	24.83	32.13
17.5	-1.15	22.35	0.16	17.24	20.18	22.35	25.10	32.43
18.0	-1.12	22.58	0.16	17.39	20.37	22.58	25.36	32.71

Фиг. 9. Гладки персентилни криви за P3, P10, P25, P50, P75, P90 и P97 на ИТМ при 3-18 годишни момичета (2007-09 год.).

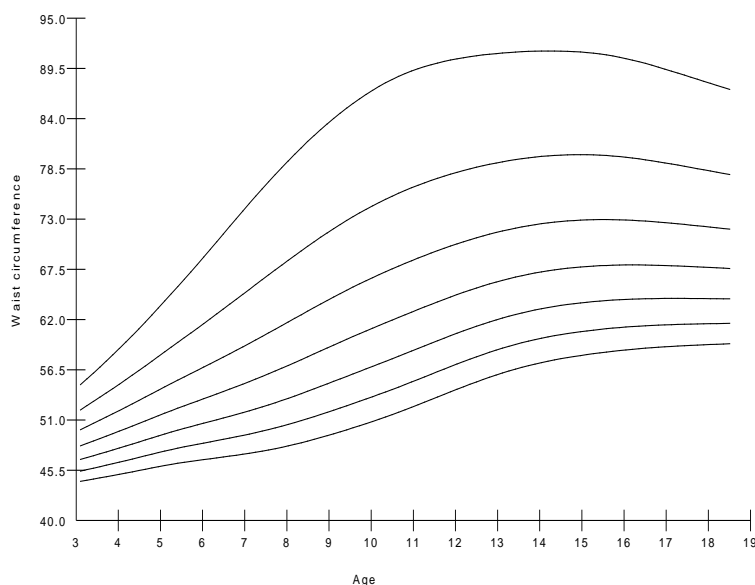


Фиг. 10. Гладки персентилни криви за P3, P10, P25, P50, P75, P90 и P97 на ИТМ при 3-18 годишни момчета (2007-09 год.).

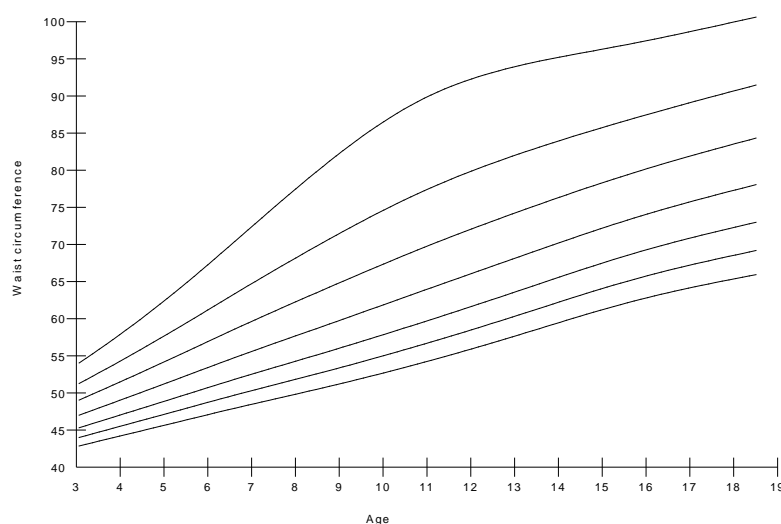


През 2008 г. публикувахме изгладени криви за ОТ при деца от 6 до 18 г., все още единствените публикувани български данни в международната литература. Сравнението с чужди проучвания показва по-високи стойности както за 50-ти, така и за 95-ти персентил за българските деца. Поради това разширихме данните с измерване на деца от 3 до 6 г. възраст. На Фиг. 11 и Фиг. 12 са представени изгладените персентилни криви за деца от 3 до 18 г.

Фиг. 11. Гладки персентилни криви за P3, P10, P25, P50, P75, P90 и P97 на ОТ при 3-18 годишни момичета (2007-09 год.).



Фиг. 12. Гладки персентилни криви за P3, P10, P25, P50, P75, P90 и P97 на ОТ при 3-18 годишни момчета (2007-09 год.).



За разлика от кривите за ИТМ тук не се наблюдава никакъв отскок (rebound) – увеличението с възрастта е прогресивно и при двата пола. При момчетата няма никакво „успокоение“ с възрастта.

2.II. Б. Трансверзално проучване на антропометричните показатели при здрави градски деца на възраст от 3 до 6 години.

При проучването на антропометричните характеристики на деца в ранна детска възраст (2009 г.) се установи сигнификантно нарастване на Т, Р и ОТ с възрастта за двата пола ($p < 0.001$). При момичетата значимо нарастване на ИТМ се доказва от 5-та година, докато при момчетата такова не се открива /Табл. 35/.

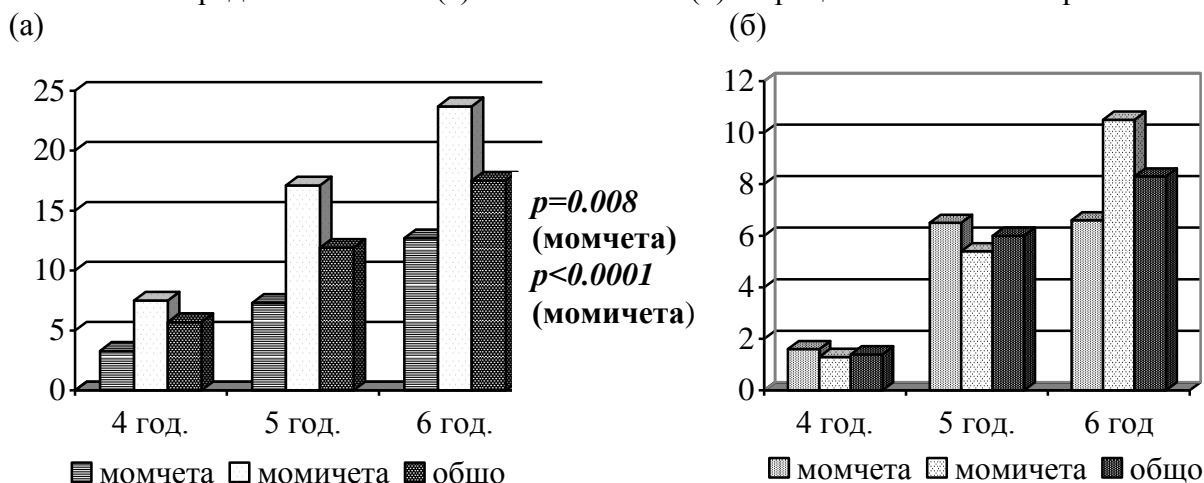
Табл. 35. Стойности за тегло, ръст, ИТМ и ОТ по възраст и пол.

Момчета				
	4 год. (n=61)	5 год. (n=124)	6 год. (n=198)	p
Тегло (kg)	16.8±2.2	19.9±3.7	22.5±4.2	<0.0001*†‡
Ръст (cm)	103.5±4.6	110.8±4.5	117.5±5.4	<0.0001*†‡
ИТМ (kg/m ²)	15.6±1.2	16.1±2.2	16.2±2.1	NS*†‡
ОТ (cm)	49.5±4.5	52.9±5.8	54.1±5.1	<0.0001*†‡
Момичета				
	4 год. (n=80)	5 год. (n=111)	6 год. (n=153)	p
Тегло (kg)	16.4±2.4	19.5±3.4	23.1±4.1	<0.0001*†‡
Ръст (cm)	102.5±4.9	109.9±4.9	117.1±5.4	<0.0001*†‡
ИТМ (kg/m ²)	15.5±1.3	16.0±2.0	16.8±2.0	<0.005†‡
ОТ (cm)	49.3±3.1	51.9±4.9	55.1±5.3	<0.001*†‡

*при сравнение между 4 и 5 год., † при сравнение между 5 и 6 год., ‡ при сравнение между 4 и 6 год.

При съпоставяне на ИТМ по пол, сигнификантна разлика се откри единствено в стойностите при 6 год., като по-тежки са момичетата ($p = 0.003$). Именно при тях се открива 8-кратно увеличение на честотата на затлъстяване между 4 и 6 год. ($p = 0.003$). При момчетата също се регистрира сигнификантно покачване в честотата на НТ между 4 и 6 г. възраст ($p = 0.008$), но не и в затлъстяването. Въпреки че не се доказва разлика в ср. честота на затлъстяване по пол, при момичетата на 6 г. тя е с **3.9%** по-висока. С ИТМ над нормата за възрастта и пола са **19.4%** от участниците, като **13.2%** от тях са с НТ, а **6.2%** са със затлъстяване. При графично представяне на относителния дял на децата с НТ/затлъстяване е очевидно бурното им нарастване с възрастта /Фиг. 13/.

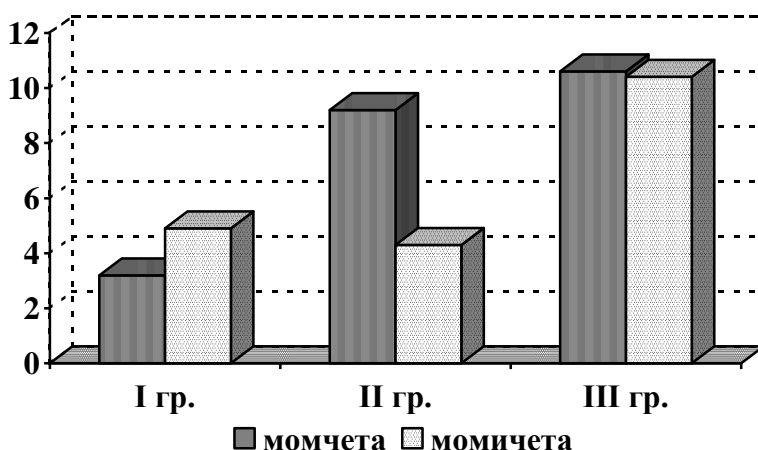
Фиг. 13. Разпределение на НТ (а) и затлъстяване (б) в проценти по пол и възраст.



3.П.С. Анализ на динамиката в честотата на наднормено тегло/затлъстяване сред деца в предпубертетна възраст (9 г.), 1992 - 2007 год. Нарастването на мастната маса, като и на абдоминалната обиколка е очевиден факт, както и увеличението в относителния дял на НТ/затлъстяването с възрастта. Дали, обаче, е факт и увеличение на НТ/затлъстяването с времето? За да може да се прецени това, е необходимо да се използва за сравнение един и същи референтен стандарт. Следващите сравнения между 3 бази данни са извършени по Т. Cole и съавт. /89/, както е обяснено подробно в раздел „Материал и методи”.

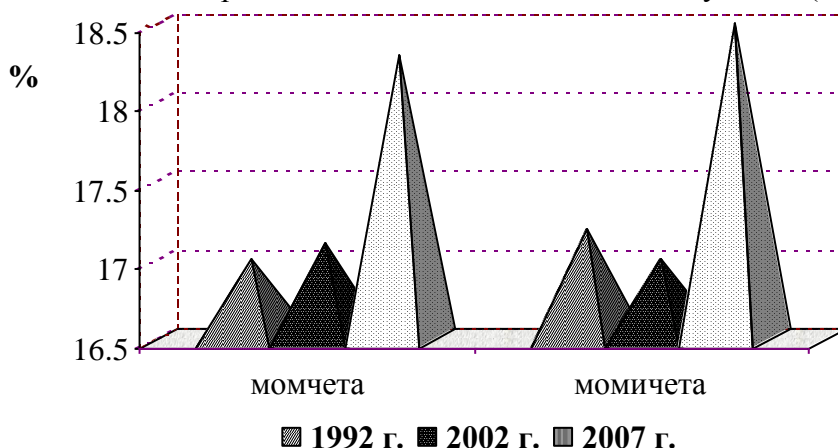
Увеличението от 1992 до 2007 год. при предпубертетните деца е отчетливо както по отношение на наднорменото тегло (данните не са показани), така и за затлъстяването и при двата пола /Фиг. 14/ Най-изразено е покачването при мъжкия пол ($p < 0.0001$), но и при момичетата се наблюдава бърз тренд към покачване, особено в последните 6 год., като и при двата пола **честотата се е утроила** за 16 годишния период на сравнение (I гр. - 1992 год., II гр. – 2002 год., III гр. – 2007 год.).

Фиг. 14. Увеличаване честотата на затлъстяването в 3 последователни популации.



Не само честотата на затлъстяването, но и средната ИТМ се увеличава с годините, като в последните 6 г. увеличението е **средно с около 8 %** /Фиг. 15/.

Фиг. 15. Увеличение в средния ИТМ в 3-те изследвани популации (1992, 2002 и 2007 г.).



Кой елемент е най-важен в борбата за ограничаване на затлъстяването – семейството, училището, медицинското обслужване, околната среда (пътуване, условия за спорт, достъп до бързо хранене и др.)? В опит да хвърлим известна светлина върху тези фактори и значението им у нас, сме провели различни проучвания, като тук ще представим по-важните резултати от тях.

III. ФАКТОРИ ОТ СТРАНА НА ДЕТСКАТА ПОПУЛАЦИЯ, НА ОКОЛНАТА СРЕДА И НА СИСТЕМАТА НА МЕДИЦИНСКОТО ОБСЛУЖВАНЕ. 1. *Влияние на семейните фактори върху увеличаващата се честота на затлъстяване у нас.*

Наличието на НТ и затлъстяване показва сигнификантна зависимост от по-високо ТегР ($p<0.0001$), повишен ИТМ на родителите ($p<0.0001$) и ФО със затлъстяване ($p<0.0001$). Естественото хранене в кърмаческа възраст е значително по-рядко сред децата със затлъстяване ($p=0.013$).

При децата с повишен ИТМ се установи по-ниска честота на занимания с интензивна двигателна активност и по-кратката и продължителност ($p=0.001$ и $p=0.01$, респ.). При сравнение на затлъстелите 6-11 год. деца с 12-18 год. се откри, че с напредване на възрастта се увеличават сигнификантно честотата и продължителността на физическо натоварване ($p=0.001$ и $p=0.022$, респ.).

За повишена консумация на газирани напитки съобщиха 28.9% от отговорилите на анкетата, като това е и единственият от изследваните хранителни навици, който се среща значително по-често сред пълните ($p=0.035$). Той корелира с времето пред ТВ ($r=0.11$, $p=0.007$) и компютъра ($r=0.13$, $p=0.002$), и нараства с възрастта ($p<0.0001$). Интересен е фактът, че повече от 79% от всички изследвани деца се хранят пред ТВ приемници в дома.

Времето, прекарвано пред ТВ екрани нараства пропорционално с теглото, като за 35.3% от децата то е повече от 2 ч./ден. При прилагането на теста на Bonferroni се откри сигн. разлика между ТВ време, съобщено от децата с нормално тегло и от тези със затлъстяване (2.0 ± 1.5 с/у 2.3 ± 1.6 ч, $p=0.048$).

Времето, прекарвано пред компютрите, е средно **2.4 ± 2 ч.** на ден, като то нараства значимо с възрастта независимо от теглото ($p<0.0001$); **над 41%** от децата играят на компютърни игри повече от 2 ч. дневно. Момчетата с НТ/затлъстяване прекарват повече време пред компютрите в сравнение с момичетата (2.7 ± 2.0 с/у 1.7 ± 2.1 ч, $p<0.0001$).

Влияние на намалената ФА и заседяло поведение. Най-скорошните ни данни показват, че ср. време, което децата прекарват пред ТВ приемници, е 1.78 ± 0.9 ч./ден, докато пред компютрите децата стоят средно 1.04 ± 0.5 ч./ден, без да се откриват значими разлики в тези прояви на заседнало поведение между половете, независимо от възрастта. Доказва се наличие на права корелация между ТВ експозиция и ИТМ (**$r=0.144$, $p=0.046$**) при момичетата. Както при тях, така и при момчетата ИТМ все още не корелира с времето, прекарвано пред компютрите ($p>0.05$).

При момичетата с по-продължителна дневна ФА се установява значимо по-нисък ИТМ ($p=0.005$). Аналогични са промените в ИТМ и с нарастване на месечната честота на физическо натоварване при тях, макар и

несигнификантно. При момчетата единствено по-голямата месечна честота на ФА асоциира с по-нисък ИТМ ($p=0.338$).

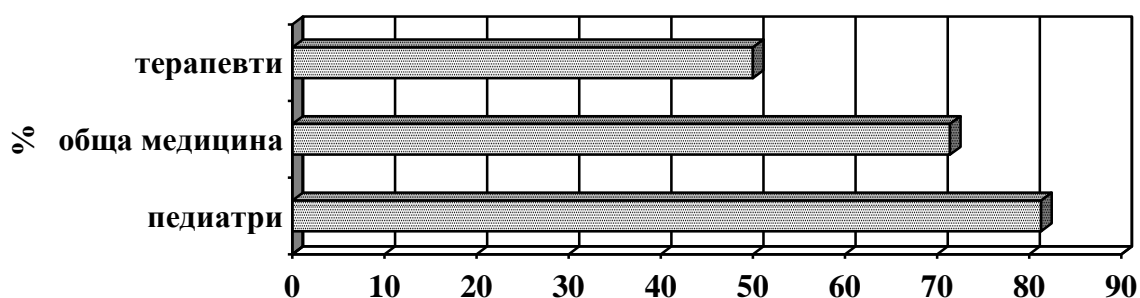
Чрез бивариабилен корелационен анализ се установи обратна връзка между месечната честота на ФА и ИТМ при момчетата ($r = -0.160$, $p=0.05$). При момчетата не се открива значима корелация между ФА и ИТМ ($p>0.05$).

За цялата група, от всички изследвани поведенчески детерминанти, свързани със затлъстяването, влияние върху ИТМ на участниците има **месечната ФА**, макар и с гранична сигнификантност ($\beta = -0.116$, $p=0.067$).

При анализ на събраните данни относно рисковите фактори в проучването ни от 2007 г. се установи, че $ФА > 60 \text{ min/дн.}$ имат сигнификантно по-малко деца със затлъстяване, отколкото с нормално тегло (**29.3 с/у 38.4%**, $p<0.05$).

III.2. Проучване при лични лекари (ЛЛ) относно практиката им, свързана с детското затлъстяване. Над половината (69%) от ЛЛ могат да посочат теоретично разликата между НТ и затлъстяване, използвайки като критерий $ИТМ > 30 \text{ kg/m}^2$, като има разлика според специалността им /Фиг. 16/.

Фиг. 16. ОПЛ, които цитират правилен критерий за определяне на затлъстяване според специалността.



Средната честота на детското НТ/затлъстяване според ЛЛ е **7.4±9.6%**; 41% смятат, че съществува разлика по пол в полза на момчетата, 43.6% мислят, че няма етнически разлики, а всеки 3-ти няма мнение.

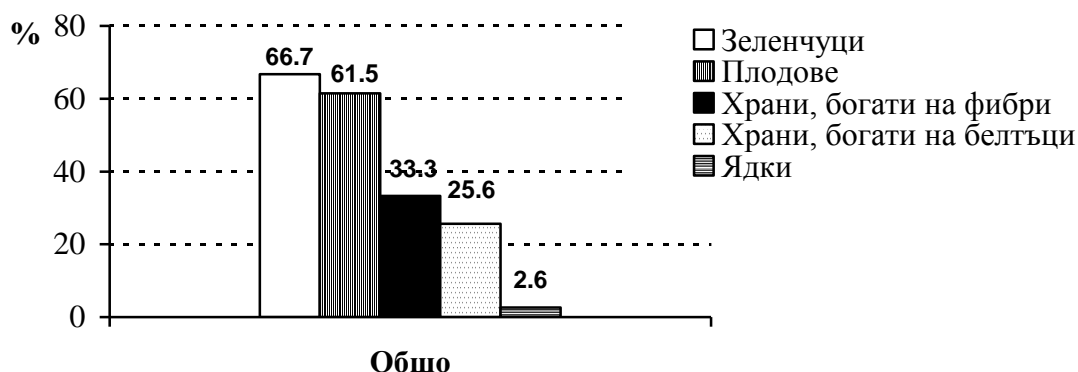
Като основни рискови фактори, водещи до развитието на детско затлъстяване, лекарите определят прехранването (97.4%) и намалената ФА (92.3%). Една трета (37.5%) от педиатрите и 42.9% от ЛЛ със специалност обща медицина /ОМ/ приемат ранното захранване като рисково за затлъстяване, а 70% от терапевтите и 57.1% от ЛЛ с ОМ отдават голямо значение на „стреса”.

Факторите, свързани със СИС на пациентите, се определят от всички като *несъществени* за риска от затлъстяване. На въпроса до каква степен Т се регулира от начина на живот, факторите на околната среда и генетичната предразположеност, анкетираните посочват, че **52.1±19.1%** от причините за затлъстяване са свързани с начина на живот, **33.4±20.3%** са генетични, най-силно подкрепяни от терапевтите (57.5±15%, $p=0.003$) и само **23.8±18.6%** - с фактори от околната среда (реклама, заведения за бързо хранене и др.).

Като методи с най-голям ефект в борбата със затлъстяването се определят диетата с редуциран прием на мазнини и въглехидрати (78.5%) и повишаване на ФА (54%). Само **10.3%** посочват като подход за справяне с проблема

беседата с родителите, докато **25%** смятат, че не може да се постигне успех без медикаментозно лечение и съобщават за клиничен опит с медикаменти. На Фиг. 17 са показани препоръчваните от ЛЛ храни за справяне със затлъстяването.

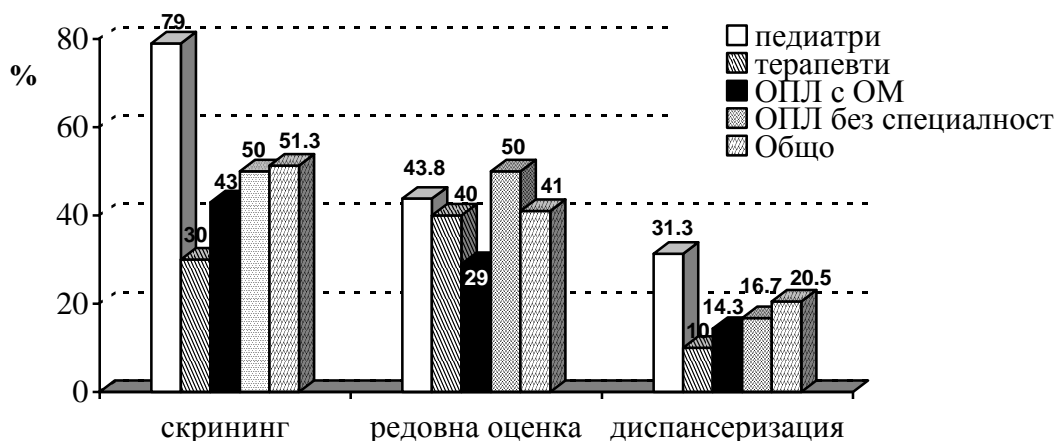
Фиг. 17. Основни видове храни, препоръчвани от ОПЛ за редукция на телесната маса.



ЛЛ бяха помолени да определят как успяват да се справят с детското затлъстяване в клиничната си практика (ефективност). Само половината (**53.8%**) се съгласиха на подобна самооценка, като **47.6%** съобщават за липса на успех, **33.3%** за задоволителен, а всеки седми (**14.3%**) за много добър успех.

За **74%** от всички ЛЛ преобладаващото незадоволително ниво на ефективност по отношение на затлъстяването е резултат на **ограничените им възможности за диагностика и лечение**. При прилагане на линеарен регресионен анализ се установи, че степента на успех ЛЛ корелира с активността им ($p=0.007$). Почти **95%** от анкетираните, независимо от специалността си, смятат, че и др. институции и специалисти трябва да участват в борбата с детското затлъстяване (диетолози, медии, хранително-вкусова промишленост). Налице е разлика според специалността на ЛЛ в подхода към търсенето и справянето с деца с проблемно тегло /Фиг. 18/.

Фиг. 18. Показатели за оценка на професионалната ефективност на ЛЛ в борбата с детското затлъстяване.



III. 3. Влияние на околната среда. Проучване върху влиянието на реклами, насочени към детската аудитория (март-април 2007 год.).

От всички излъчени реклами, 124 (33.4%) бяха за храни/напитки, 96.8% нездравословни - висококалорийни храни с повишена захар (62.1%), мазнини (61.3%) и/или сол (21.8%). В наблюдавания период децата са били изложени на **2.99 хранителни реклами/ч**, с по-голяма продължителност на нехранителните ($p=0.043$). Разпределение по хранителни групи на рекламите са представени на Фиг. 19. Липсват реклами на плодове и зеленчуци.

Фиг. 19. Относителен дял на рекламирани хранителни продукти.



Над $\frac{1}{2}$ от записаните реклами на храни и напитки (54.8%) бяха излъчени в предиобедните часове на почивните дни в ефира на частните ТВ, $p<0.0001$. При мултилогистичен регресионен анализ се установи, че видът на рекламирания хранителен продукт зависи сигн. от деня на седмицата ($r=-0.41$), ТВ канала ($r=-0.023$), вида ТВ предаване ($r=0.35$) и часовия блок ($r=0.36$), $p<0.0001$.

Половината от хранителните реклами бяха напълно или частично анимирани. Най-често информацията, насочена към децата, бе относно вкуса на продукта (68.5%), качествата му (47.6%), новост (29%), съдържание и състав (25%), наличието на подарък/награда – карти, стикери, електронна игра (24.2%). Значително по-рядко в рекламите имаше информация за цената (3.2%).

От хранителните реклами, 27.4% съдържаха “полезна” информация относно налични здравословни качества - повишено съдържание на фибри, добавка на витамини и минерали (вит. С, калций, магнезий), намалено съдържание на «вредни» мазнини, захар или сол, ниско калорийно съдържание, наличие на «естествени съставки» или носеха просто съобщение от типа на „добър, здравословен и полезен продукт”. Напр. над 76% от рекламите на сладки («100% натурални» или подсладени) сокове представяха информация за наличие на здравословни им качества - „повишено съдържание на вит. С и калций”, „полезен за нормалния растеж”. Това се откри и при близо $\frac{1}{3}$ (29%) от рекламите на захарни изделия (шоколад, „съдържащ два пъти повече мляко, полезен за децата”), и при около 27% от рекламите на богати на сол храни.

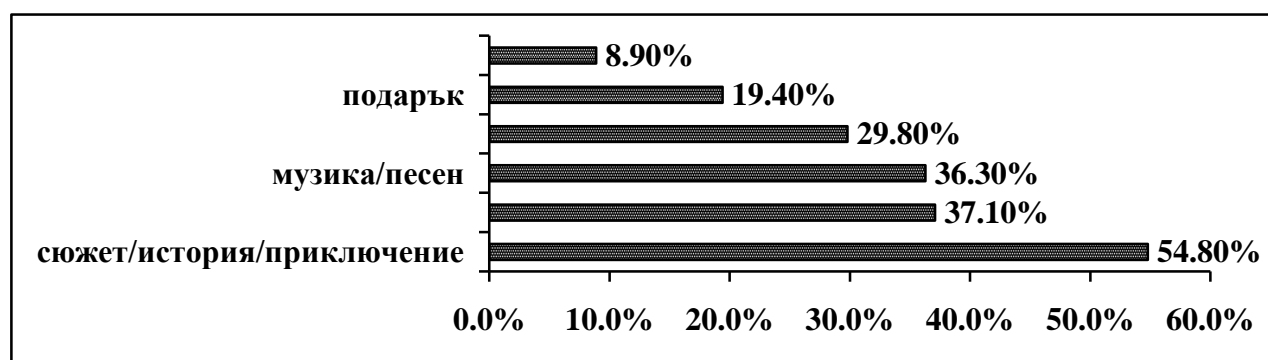
Около 57% от всички хранителни реклами бяха насочени изцяло към детската аудитория (участие на дете/тийнейджър в рекламата; използване на детски

гласове, представящи продукта; споменаване на растеж и училище), **16.1%** бяха насочени към по-зрялата и около **27%** към общата аудитория.

При рекламирането на храни/напитки от ефира на ТВ приемници общо преобладаваше индиректната стимулация за закупуване на продуктите (54%) със сигн. корелация с вида на рекламираната храна/напитка ($r=0.19$, $p=0.03$). Солените храни и млечните продукти бяха рекламирани изцяло чрез индиректно стимулиране на търсенето им, както и нездравословните напитки (61.9%) и сладките (53.6%). Директен призив към закупуване се откри в рекламите на маргарин (75%), снакс (64.1%) и месни продукти (57.1%).

При 77.4% рекламирането на храна/напитка беше осъществено от млад актьор (дете/младеж), с нормално Т и елегантен външен вид, като този принцип бе в сила за всички реклами на снакс, шоколад и плодови сокове. В **84.7%** от рекламите героят бе показан да опитва, като това бе в сила за всички реклами на снакс и сладки храни. Най-често използваните маркетингови методи за привличане на вниманието на децата, стимулиране на търсенето и убеждаване за закупуването на рекламираните храни и напитки са представени на Фиг. 20.

Фиг. 20. Основни маркетингови методи, използвани за привличане на децата.



ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Настоящото проучване на ролята на малките размери при раждане по своя характер е срезово с елементи на ретроспективно лонгитудинално проследяване (от раждането до 10 год. възраст) и репрезентативно по отношение на кохортата на родените МГВ доносени новородени от едноплодни бременности в една календарна година, на прага на промяната в социално-икономическата характеристика на страната ни (1992 г.), тъй като обхваща **20.5% от тези деца**, включени на случайния принцип на издирването и приемане на участие. Откритата честота на МГВ раждания с тази характеристика (5.79%) отговаря на по-ранни публикации /Фесчиева, Zhang/. Тютюнопушенето на майката и вредностите по време на бременността е често инкриминирано като причина за раждане на деца с малки размери. У нас също има подобни проучвания /Данова/, но без да се разграничава раждането с ниско тегло от МГВ раждането, което прави настоящите данни уникални. Освен че води до МГВ раждания, то е и фактор за затлъстяване в детска възраст /Gillman, 2008, Steur, 2011, Toscke, 2003/ Изводът на всички е, че жените трябва да се окуражават да спират пушенето преди да забременеят.

В нашето проучване липсата на съществена разлика в антропометричните показатели на родителите силно намалява вероятността намалените размери при раждане да са генетично обусловени в смисъл на «кодиране на растежа» и увеличава възможността да се касае за вътреутробни влияния («програмиране»). И двете явления – МГВ размери и по-късни параметри на натрупването на МТ и съзряване, както и метаболитен риск, може да са обусловени генетично от едни и същи фактори. Frelut и съавт. /2011/ изследват 113 морбидно затлъстели ($\text{ITM} > 39 \text{ kg/m}^2$) юноши по отношение генетичните полиморфизми на ензима MTHFR, участващ в процесите епигенетично преустройство. Те откриват силна връзка между 677 C->T полиморфизма и инсулиновата резистентност на 14 год., както и обратна връзка с теглото при раждане и на 1 год. възраст.

По-ниското тегло, с което са се родили самите майки, също се отнася към т. нар. «междупоколенчески ефект». Agnihotri и съавт. /2008/ регистрират **2.8** по-висок риск от раждане на МГВ дете в Индия, ако майката е родена с малки размери и **2.2** пъти по-висок риск, ако бащата е роден МГВ, като все още не е ясно дали това е генетично явление или е свързано с фактори на вътреутробната среда. Средното Т на майките преди бременността не се отличава от средното за населението, но НТБ надвишава препоръката от макс. 12 kg дори и при родилите МГВ деца. Тъй като нашите участници са родени в условия на вече покачващо се затлъстяване /вж. по-долу/, приемаме това за особено тревожен факт, налагащ създаване на програми за превенция.

Разликата в ръста е с почти еднакъв цифров израз при раждането и на 10 год. възраст. Тук тя е само **+3 mm** за момичетата и **+8 mm** за момчетата от раждането до 10 години! Подобно явление бе отбелязано и в други проучвания /Йотова, 2002/. Leger и съавт. /1997/ намират разлика от **4.5 cm** при френски момчета както при раждане, така и при достигане на краен ръст.

В настоящата работа на 10 г. $<-1\text{SDS}_P$ са **16.7% от момчетата** и **9.3% от момичетата**. Подобни са изводите от множество проучвания /Luo, 1998/, като до краен ръст процентът на оставащите ниски варира от **8%** /Verkauskiene/ до **11.7%** /Albertsson-Wikland, 1998/. В своето голямо проучване Lazar и съавт. откриват разлики в моделите пубертетния растеж – родените МГВ постигат най-добър растеж и съзряване от настъпването на пубертета до стадий 2-3 по Tanner, последвана от по-бърза децелерация и костно съзряване, с по-ранен стоп на пубертетния растеж, като крайният ръст на родените МГВ е компрометиран спрямо техния TP ($p < 0.001$). Макар и при по-нисък настоящ ръст, липсва сигнификантна разлика в ИТМ и ПИ на 10 год. възраст, докато в предишните ни проучвания това се появява едва на 18 г. възраст. Изравняват се съобразените с генетичния потенциал показатели, като няма МГВ/АГВ разлика в SDS_{TP} , SDS_{CTP} и SDS_{AP} . Очевидно при родените МГВ наваксването на тегло е много по-изразено, отколкото това на ръст, повече при момичетата (по-ранен пубертет и повече телесни мазнини).

Докато сред децата без наваксване в ИТМ не се откриват МГВ/АГВ разлики в антропометричните характеристики, МГВ децата с наваксване ($\text{SDS}_{\text{ITM}} \geq -1$) са все пак сигнификантно **по-ниски** ($p=0.012$), **по-леки** ($p=0.019$) и със

сигнификантно *по-слабо представена БезММ* ($p=0.009$) от АГВ връстниците си. Параметри като *ОТ, ОТ/Х, ОТ/Р, %ТМ*, характеризиращи общото и особено абдоминалното натрупване на масти, са *по-високи при родените МГВ с постнатално наваксване*, което поставя важния въпрос за неговата „положителна” роля за здравето на популацията /Biosca, 2011/. В изследвания на родени преди епидемията от затлъстяване тенденциите са различни. Напр. при изследване на хора с добре проследен ранен растеж на възраст от 56 до 70 год., Yliharsila и съавт. /2008/ установяват, че по-големият ИТМ при раждане и по-бързото му увеличение до 2 год. възраст корелират с повече БезММ, а между 2 и 11 г. възраст – с ММ. Очевидно в тогавашните времена (около 1930-40 г.) по-късното наддаване е било доста по-опасно, докато сега това не е така – колкото по-рано настъпва постнаталния catch-up, особено на тегло (ИТМ, ПИ), толкова по-опасно е това за бъдещото здраве. Възможно е твърде ранното наддаване на ММ да възпрепятства и без това оскъдното развитие на мускулатурата след раждане. При лечение с РХ на МГВ деца, напр., рязко се променя съотношението ММ/БезММ в полза на последната, както и се подобрява метаболитният профил /2008/. От тази гледна точка особено важен резултат е *най-голямата стойност за ОТ и ММ при МГВ децата без наваксване на ръст на 2 год. възраст* /Фиг. 5/, които не могат да бъдат класифицирани като наднормени или затлъстели на базата на ИТМ. Това означава, че при липса на общо увеличение в теглото, родените МГВ вече имат излишък от ММ и то специфично струпана в абдоминалната област, което значимо влошава техния рисков профил /Ibanez, 2011/. Rolfe и съавт. /2010/ откриват обратно-пропорционална асоциация между ТегР, общата и висцералната мастна маса (измерена чрез високочестотен УЗ и ДХА), но не и със субкутанната ММ, при над 1000 МГВ възрастни. Важен извод е, че още на 2 г. това може да бъде установено чрез мониториране и оценка на ръста. Методът на кожните гънки има добра корелация с ИТМ, като „добавя” информация към него. Налице са много формули и начини за преизчисление на телесния състав от кожни гънки, което е извършвано и у нас. Ние използвахме уравненията на Slaughter и Jelliffe, тъй като изследваните от нас деца са като цяло слаби и малки, и тези формули най-добре отговаряха на проучената популация. На пръв поглед, няма никакви сигнификантни разлики между родените МГВ и АГВ деца. На практика това означава значимо наваксване (catch-up) не само на ръст, тегло и ИТМ след раждането, но най-вече на натрупваща се в абдоминалната област ММ, отчетена като ОТ и производните и показатели. При всички сравнения *момичетата* демонстрират по-голямо натрупване на мазнини в изследваната възрастова група. Не се наблюдава сигнификантна разлика в предпочитания напоследък произведен показател съотношение *обиколка на талия към ръст* (ОТ/Р), макар че е с тенденция към по-високи средни стойности при родените МГВ. Превесът на ОТ/Р при родените МГВ определено не е в тяхна полза. Ако приложим принципа за „безопасност”, формулиран при мащабните проучвания на McCarthy и Ashwell във Великобритания /2006/ – „За да си в безопасност, поддържай

съотношението ОТ/Р под $\frac{1}{2}$ ”, очевидно «опасността» за българските деца се увеличава много стръмно – от **4.2%** (2002 г.) на **17.1%** (2007 г.)!

Резултатите от създаването на нормативи за ИТМ и ОТ за деца от 3 до 18 г., както и сравнението между 3 популации показват не само по-голяма честота на затлъстелите, все по-голямо натрупване на абдоминални мазнини, но и увеличение на размерите на „нормалните” деца. Неслучайно De Onis и съавт. /2007/ говорят за увеличен товар от масти върху Земята. В последните 5 год. най-значимо е увеличението на теглото, ИТМ и ОТ, отново повече при момчетата. Макар че при родените МГВ разликите не са толкова изразени, те са **увеличени** за всички изследвани. През 2007 г. децата, навлезли в пубертета, особено момчета, са много по-малко. Това също така подчертава неизползваемостта на обичайните антропометрични методи в ежедневната практика – проблемите в телесния състав на родените МГВ не могат да се „уловят” с тях! Прогнозираме, че освен ОТ като достъпен метод, в скоро време ще бъдат въведени в рутинната клинична практика и др. методи (DXA).

Проверихме дали кърменето показва някакви разлики в двата изследвани периода и не открихме такива, освен по-малкият процент кърмени сред затлъстелите деца от 3-5 г. възраст. Съобщенията при МГВ деца са много малко на брой и често са част от друг анализ /Camurdan/. Базисни данни като настоящите ще бъдат много ценни в близко бъдеще, защото именно в последните 5 години много агресивно се налага кърменето без граници, режими и с наложена от кърмачето продължителност – явления, които не се наблюдават в света на бозайниците. Ранните проучвания върху протективната роля на кърменето по отношение на затлъстяването съобщават за несигнификантно по-умерено наддаване при естествено хранените кърмачета /Eckhard/. От гледната точка на по-висок ИТМ при възрастните, принос има кърменето **под 2 мес.** и **над 8 месеца** /Ау и съавт., 2009/, т.е. кърменето след определена възраст може да има и неблагоприятен ефект. Никакъв вид, в никаква епоха и на никаква възраст хранене *ad libitum* не може да бъде полезно. Данни от лонгитудинални проучвания насочват към по-ранно начало и по-малко израстване по време на пубертета. За Европа начало след 8 г. при момичета и след 9 г. при момчета се приема за физиологично – в този смисъл изследваните от нас МГВ/АГВ деца са с нормално начало на пубертет. Над 4/5 от момичетата, както и почти 1/2 от момчетата са навлезли в пубертета. Пубархето при родените МГВ е по-изразено, а нивата на тестостерон, кортизол и DHEA-S при АГВ децата са по-ниски. Ако преценяваме наличието на централен пубертет по поне един тестис с обем ≥ 4 ml, родените МГВ (53.8%) са сигнификантно повече от родените АГВ (25.0%), като най-съществена е разликата в **ръст и тегло** (по-малки при МГВ момчетата) и DHEA-S и тестостерон (по-високи при родените МГВ). Децата с налично изолирано пубархе, които са родени МГВ, са очевидно **по-пълни, с по-високо съдържание на телесни и особено абдоминални мазнини** на 10 г. възраст от АГВ връстниците си. Според Ong /2005/ постнаталният catch-up и съпътстващата повишена инсулинова секреция и IGF-1 продукция водят до по-ранно и по-изразено адренархе, а по-бързото наддаване в кърмаческа възраст

води и до ускорено скелетно съзряване, т. е. ранното бързо наддаване оформя началната траектория към по-ранно съзряване и затлъстяване /Demerah, 2009/

При АГВ момичетата освен ТегР, от основно значение са АР и абдоминалното затлъстяване, докато при МГВ момичетата водещи са по-малката дължина при раждане, наваксващия растеж и ИБезММ. Данни от мащабното проучване ALSPAC /Ong, 2009/ показват най-голямо влияние върху настъпване на менархе преди 12 г. възраст на наддаването от 0 до 9 мес. възраст и по-голямата ММ. Родените с по-малко тегло МГВ момчета без наваксване, с по-голяма ОТ в перипубертетна възраст, както и с по-ниски АР и ниво на SHBG имат по-напреднал пубертет и по-висок тестостерон /Kerkhof/.

Показателите на **повишен риск** не могат да се разделят – те съществуват комплексно и се преплитат (обогатяват) с времето. В предишните ни проучвания ние установихме наличие на повишен кардиоваскуларен и метаболитен риск при здрави млади възрастни, родени доносени МГВ, в сравнение с техни АГВ връстници /12/. В настоящата работа, изследваща деца на прага на пубертетното преустройство, ние си поставихме за цел да проверим влиянието на утвърдени при възрастни, но по-малко изследвани при деца и особено при МГВ деца, маркери за повишен риск. За първи път в тази възрастова група у нас са изследвани адипонектин, SHBG, НОМА-IR и др.

Ibanez и съавт. /2008/ показват, че колкото по-малки са МГВ децата, толкова по-силно е изразена инсулиновата чувствителност, а ИР е по-слабо изразена. Нашите резултати могат да се обобщят като „начални отклонения”, повече в областта на ИР. Съвсем същите, макар и от много отдалечена географски популация, са находките на Martinez-Aquayo и съавт.

SHBG е доста добре изследван при възрастни като фактор на риска, но твърде малко при деца. Корелациите, които се установяват в настоящата база данни, са удивителни – не само че SHBG корелира много значимо и обратно пропорционално с показателите за общо и висцерално затлъстяване (**ОТ, ИТМ и %ТМ**), както при АГВ, така и МГВ деца, но и допълнително корелира по същия начин със **САН и ТегР**. Обобщено тези резултати могат да се представят така: колкото **по-леко е едно дете при раждане** и колкото **по-тежко и с по-голямо телесно съдържание на мазти, особено в коремната област** е то в перипубертетна възраст, толкова **по-ниско ще е нивото на SHBG и по-високо САН**, съответно по-лош ще е рисковият му метаболитен профил.

Понеже участниците бяха здрави и на малка възраст, продължихме анализа в подгрупи с възможност за по-ранна изява на промени, ако такива съществуват. Заради намаления АДН първо проверихме дали няма допълнителни промени при родените МГВ деца с най-нисък АДН, които същевременно са с най-висок ИТМ в момента на изследването. Установи се много висок **НОМА-IR** – както спрямо останалите МГВ деца, така и спрямо родените АГВ от същата група. Veening и съавт. /2002/ провеждат ОГТТ при деца до 9 год. възраст. Обратно на очакванията на авторите, не е открит НГТ, а данни за намалена инсулинова чувствителност, най-изразена при децата с постнатално наваксване в растежа и с ИТМ от най-високия тертил (>66-ти персентил) от 2 до 9 г. възраст. При анализ на децата от най-горния квартил на Log10 %ТМ, родени МГВ, най-

същественото отклонение е в нивото на **SHBG**, чиято основна асоциация с телесните мазнини се потвърди и при екстензивна линейна регресия. Както и в предишното ни проучване, родените МГВ деца все още не са сигнификантно по-тежки, нито с по-голяма ОТ. Именно затова считаме за особено важни разликите в посока на повишен метаболитен риск на показателите **SHBG** и **адипонектин (АДН)**, които и при възрастни, и при деца обикновено настъпват на фона на затлъстяване. В скорошна разработка Le и съавт. привеждат доказателства за по-фундаменталната връзка на SHBG с тип 2 ЗД. Множествените места на свързване на протеина с неговите рецептори в различни тъкани предполагат физиологична роля извън транспортирането на половите стероиди в серума. Simo и съавт. изследват в клетъчна култура влиянието на $\text{TNF}\alpha$ - мощен проинфламаторен цитокин, който индиректно потиска производството на SHBG. $\text{TNF}\alpha$ (свързан основно с абдоминалното затлъстяване и възпаление) е несигнификантно по-висок при родените МГВ от проучването 2007 г. – факт, заслужаващ допълнителни изследвания в бъдеще. В наскоро публикуваната студия на Casano-Sancho и съавт. /2006/ се намира пряка връзка на един от полиморфизмите на промоторния ген на $\text{TNF}\alpha$ едновременно с раждането с малки размери и постнаталното развитие на ИР. Адипонектинът е добре проучен адипокин с протективно действие. Той подобрява инсулиновата чувствителност на хепатоцита и може да ликвидира хипергликемията, свързана със затлъстяването. Дори и при обикновено сравнение е сигнификантно по-нисък при родените МГВ, като най-сигнификантна е разликата между децата с най-нисък **Log10%ТМ** и тези с %ТМ>75-ти персентил ($p=0.047$). В проучването от 2007 г. също открихме разлика между деца без абдоминално затлъстяване и при такива с абдоминално затлъстяване (ОТ>90-ти персентил). Най-изразено повишение на НОМА-IR имат родените МГВ, които са вече напълнели и чийто АДН е нисък. Логистичната регресия показва, че родените АГВ деца имат по-голям шанс за по-висок АДН, отколкото родените МГВ. В зависимост от възрастта и телесните параметри се открива по-висок /Ibanez, Lopez-Bermejo/ или по-нисък /Jaquet, Cianfarani/ АДН. Обобщено, в това проучване наличието на повишена обща ММ (%ТМ), намалена БезММ и увеличено абдоминално натрупване на мазнини (ОТ) е идеално обяснение за влошения АДН профил при МГВ децата – още една крачка от вътреутробните лишения към метаболитните проблеми, свързани с постнаталното натрупване на мазнини.

И през 2007 г. родените МГВ деца като цяло са **по-ниски и леки** спрямо своите АГВ връстници, като тези разлики се губят при сравнението на ИТМ и ОТ ($p=0.123$). Един от първите важни и неочаквани факти бе по-голямата средна ОТ при родените МГВ, които по време на изследването са с ОТ>90-ти персентил (79.2 с/у 76.9 cm). Като цяло, **серумният инсулин, НОМА-IR и АДН** са променени в посока «повишен риск». Налице са сигн. промени и в такива важни показатели за СС риск като средното артериално налягане (СрАН), HDL-хол., НОМА-IR, ALAT и ТГ, а проинфламаторният адипоцитокин IL-6 и КГ са маргинално различаващи се, но винаги по-лоши при раждане с малки размери.

Torge и съавт. не намират промени нито в липидите, нито в ИР при деца на 8 г. с наваксване в ИТМ, ако той се запази нормален, но и те регистрират намален HDL-хол при децата с ранно наваксване на ръст и подчертават, че не е възможно то да се определи като изцяло положително явление. Резултатите са недвусмислени – при всички сравнения метаболитният профил на родените МГВ с постнатално натрупване на мазнини в абдоминалната област е сигнификантно по-лош! Оформя се фенотипът „**слаб дебел**”, с натрупване на мазнини предимно в абдоминалната област. В нашата популация и като цяло на Балканите /Roditis/, водещо отклонение при възрастни е хипертонията и СС засягане, и то най-вече в мъжкия пол. Както отбелязват Eriksson и съавт., момчетата живеят «опасно» в утробата – техните плаценти са по-дълги, което зависи от диетата на майката, както и ръстът им при раждане е по-голям. Т. е. момчетата «заменят» ръст за постнатално здраве, защото това ги програмира за АХ в млада възраст. В настоящата работа има достатъчно доказателства, че оформянето на този риск започва още при зачатие – от прекомерното или недостъжно НТБ, през раждането с малки или големи размери, твърде изобилното белтъчно хранене след това с ранно наваксване, особено на ИТМ и телесни мазнини, през общата епидемия от преяждане, обездвижване и затлъстяване, съответно общо и абдоминално затлъстяване, по-ранен и бурен пубертет, артериална хипертензия и повишен съдов, метаболитен и ренален риск още от детска възраст.

Нашите данни показват сигнификантно по-високо САН и пулсовото напрежение ($p=0.003$) при родените МГВ, без разлики по пол. Тези фактори могат да се разглеждат в съвкупност, заедно и с по-високото ниво на КГ, тъй като е известно, че регулацията им е най-вече симпатoadренална /Phillips/. В проучванията на Law и съавт. при възрастни британци тези, които са родени малки, но бързо са наддали на тегло от 1 до 5 год. възраст са с най-високо АН. Наддаването през 1 год. при тази исторически предхождаща епидемията от затлъстяване кохорта, не е имало значение. В проучването на Fabricius-Bjerre участниците са проследени чрез УЗ в трети триместър и след това на 3, 6 и 12 месеца и на 17 год. На 17 г. възраст децата са с по-нисък ръст, но с еднакъв ИТМ, ОТ/Х и трупна мазнина, като НОМА-IR, липидите на гладно и САН сигнификантно корелират с размерите при раждане и ранното наддаване на тегло. Интересна е корелацията **на %ТМ и ОТ със САН, ДАН и SHBG** – колкото повече телесни мазнини и то в абдоминалната област, толкова по-високо АН и по-нисък SHBG както при родените МГВ, така и при родените АГВ деца - **силно сигнификантна зависимост на 10 г. възраст**. Имахме възможност да проверим тези корелационни зависимости и във второто проучване, в което за жалост не сме изследвали SHBG. Отново се откриха независими от размерите при раждане високосигнификантни корелации на **САН с ОТ** (абдоминалното затлъстяване), **АДН** и **НОМА-IR**.

Интересна е зависимостта между ПЧ и нивото на кортизола ($p=0.04$). Ong и съавт. /2004/ не откриват разлика в кортизола, съпоставен с наваксването в растежа от 0 до 3 год. Те, обаче, изследват деца от целия спектър на ТегР. Според Jefferies и съавт. няма връзка на плазмения кортизол с TNF- α при

родени МГВ деца. Други автори, обаче, смятат, че именно промененият метаболизъм на ГК в абдоминалната област води до порочен кръг. Напр. Zukerman-Levin и съавт. /2011/ намират улеснена стимулация на ензима 11- β -HSD тип 1, а оттам и на конверсията на неактивен кортизон в кортизол, при ниски МГВ деца. Лечението с РХ променя тази закономерност и потиска улеснената продукция на 11- β -HSD тип 1. Авторите допускат, че е възможно да се касае както за пренатални, така и за постнатални влияния върху кортизоловия метаболизъм. Meas и съавт. /2010/, обаче, чрез микродиализа *in vivo* на подкожната МТ на коремната стена при възрастни със съответно ниско и високо съдържание на МТ, се доказва намалена стимулирана 11- β -HSD тип 1, като само при родените АГВ има значима връзка м/у нивото му и МТ. Генната експресия на ензима не зависи от МГВ/АГВ статуса, корелира с мастното съдържание в тялото, но не и с ТегР. Авторите заключават, че няма голямо основание да се приема, че ГК метаболизъм в подкожната МТ може да има отношение към метаболитните отклонения при родените МГВ. Очевидно този въпрос е далеч от разрешение в момента.

В нашето проучване, когато сравнихме САН само на децата с висок кортизол (стр. 37), отново родените МГВ „водеха” с 7 ммHg, $p=0.031$. Reutanen и съавт. откриват при носителите на един от хаплотиповете (Haplotype 3) на ГК рецептор асоциация на ниския ръст при раждане с повишен кортизол, повишена КГ, ИР и тип 2 ЗД. През 2007 г. не се откриват сигнификантни разлики в показателите за АХ. По същество, участниците в това проучване не са подбирани според размерите при раждане, а според наличието на абдоминално затлъстяване в предпубертетна възраст. В общата популация, където МГВ децата са малцинство, СС рискови параметри (АН, ПЧ и др.) се влияят най-сигнификантно от настоящите размери на децата (ръст, тегло, ИТМ, ОТ) и свързаните с тях метаболитни явления ИР и намален АДН. При раждане с малки размери е сигнификантно влиянието на натрупване на мазнини и то най-вече абдоминални (%ТМ, ОТ), както и свързаните с тях промени в рисковите фактори (SHBG, АДН, кортизол, ПЧ). Това не отменя значението на проучването на характеристиките на родените МГВ като модел за повишен риск, напр. с повишен hsCRP, за първи път оценен спрямо размерите при раждане. Chan и съавт. при изследване на 71 перипубертетни деца, разпределени в 4 групи според размерите при раждане - недоносени със или без МГВ размери и доносени със или без МГВ размери при раждане. Установява се влияние на МГВ раждането в посока сигнификантно по-високо САН и намалена скорост на гломерулна филтрация след натоварване с белтъци.

Настоящата работа е първата у нас, потвърждаваща корелацията между измерените чрез УЗ бъбречни размери и някои СС и метаболитни рискови фактори, известни в световната литература, но предимно при млади възрастни или предпубертетни деца /Giapros/. При родените МГВ по-големият настоящ ИТМ асоциира с по-малък предно-заднен размер на бъбреците (т. нар. форма тип „наденичка” /Schmidt/). Предишните ни проучвания откриха още по-изразени зависимости при 18 год. младежи, което насочва към възможността

потенциалът за бъбречен растеж при родените МГВ да намалява с възрастта. Децата с по-изразена БезММ и ММ имат тенденция към по-голям БО, без да се заличава МГВ/АГВ разликата, а пряка зависимост между БО и телесните размери не е открита /Ноу/. Съответно на очакванията, обемът и на двата бъбрека корелира сигнификантно с АР, ИТМ, %ТМ и ОТ ($r \geq 0.43$). Независимо от силното влияние на настоящите размери, обаче, колкото по-малко е едно дете при раждането си, толкова по-малки са бъбреците му на 10 г. Keijzer-Veen и съавт. /2010/ по-малък обем и размер на ЛБ, особено при женския пол. В това проучване вродени аномалии са открити при 8 от недоносените (15.7%) с/у нито едно от доносените деца. Нашите данни също откриват по-сигнификантно намаление на обема на ЛБ при момичетата, но не откриваме разлика в установими УЗ промени (хидронефроза 0-I ст., разширена горна каликсна чашка, лекостепенна птоза и др.).

Налице е зависимост между намаления БО с повишено САН. ДАН корелира само с ЛБО ($p=0.037$), което приемаме като свързан с възрастта факт, тъй като повечето проучвания при възрастни /Eriksson, 2007/ намират такава. При линейната регресия се открива право пропорционална зависимост с БезММ и за двата БО, освен очакваните фактори ММ, ИТМ, дължина при раждане и пубертет. Родените МГВ от своя страна са с по-малко количество БезММ, което поне частично обяснява намалените бъбречни размери и обеми.

Всички открити промени според нас представляват стремеж към биологична целесъобразност – по-ранен пубертет при най-засегнатите от МГВ раждане момчета, което да доведе до по-малко натрупване на телесни мазнини. За съжаление, обществото (в смисъл на семейства, околна среда, политическо внимание и учебна/здравна системи) не прави нищо, за да помогне на природата. Данните от проучванията ни върху затлъстяването дебело подчертават това.

Макар че няма съществена промяна във формата на кривите за ОТ спрямо тези от 6 до 18 год. възраст, най-характерно е отместването на всички персентили над 50-я все по-нагоре с възрастта, като процесът започва още при 3 годишни деца. Едно визуално сравнение с широко използваните понастоящем криви на Центъра за контрол на болестите на САЩ (www.cdc.gov/growthcurves), показва и при двата пола, но особено силно изразено при момчетата, е изглаждането (изчезването) на т. нар. adiposity rebound – „отскок”, „рикошет” на телесната маса след нейното снижаване от раждането до 3-4 год. възраст /Rolland-Cachera/. Същото касае и сравнението с по-стари български данни /Станимирова/ и от по-голяма възраст. За съжаление, по-съвременните данни у нас не са изгладени, което прави сравнението по-трудно /Константинова/. Наскоро публикуваните компилационни (от 4 различни проучвания, трансверзални и лонгитудинални) данни от антрополози от БАН /Жечева/ също показват стръмно увеличение на ИТМ, най-вече във възрастта 3-5 год., като данните за тях са най-нови (2004 год.).

В повечето страни по света и на цели континенти (Америка, Африка) затлъстяването е по-изразено сред женския пол. Специфично явление на Балканите е предимното засягане на мъжете. Напр. в Хърватска възрастните

мъже са затлъстели в 43.2% с/у 33.6% от жените /Fister/. Същото се наблюдава и сред децата. У нас затлъстяването сред двата пола се увеличава с лавинообразна скорост – при момчетата в предпубертетна възраст за 5 год. се е удвоило - от 4.9% на 10.4%, $p < 0.01$, докато при момчетата се е утроило – от 3.2% на 10.6%. Ние приемаме тези данни като изключително сериозни и изискващи бърза реакция. Sun и съавт. /2008/ изследват млади възрастни със и без метаболитен синдром и установяват, че първите разлики в ИТМ при момчетата се появяват на 8 г. възраст, докато на обиколката на талията (ОТ) – още на 6 г. възраст. При жените тази възраст е далеч по-късна – 13 години и за двата показателя. Рискът от развитие на метаболитен синдром след 30 г. възраст при наличие на ОТ над нормата е увеличен от **2.5 до 31.4 пъти при мъжете** и до 2.5 пъти при жените! Почти същите са данните при поне веднъж измерено повишено кръвно налягане като дете – рискът от артериална хипертония от **1.5 до 4.7 пъти** по-висок. Всъщност, в нашето проучване и без налично затлъстяване е налице корелация на %ТМ и ОТ със САН, ДАН и SHBG – колкото повече телесни мазнини и то в абдоминалната област, толкова по-високо АН и по-нисък SHBG, като зависимостта е силно сигнификантна на 10 год. възраст. Според проучванията на Sun и съавт. /2012/ прогнозата за сегашните деца като възрастни, а оттам и за цялото ни общество и здравно обслужване, е доста мрачна.

В проучвания, касаещи детското затлъстяване, данните за зависимост между ТегР и тегловния статус в по-късна възраст почти винаги са в унисон с нашите – налице е значима позитивна корелация между по-високото ТегР и по-късното затлъстяване. Налице са много проучвания в подкрепа /Ong/ но и такива, които не установяват връзка между ТегР и ИТМ в по-късна детска възраст /Ferreira/. С напредване на все по-голямото разпространение на затлъстяването най-вероятно тази корелация ще отслабва, тъй като все повече деца от целия спектър на ТегР ще бъдат «вербувани» и ще се влеят в групата на затлъстелите, която в някои детски популации е почти 40%.

Проведеното от нас изследване показва обратна връзка между наличието на НТ/затлъстяване сред децата и тяхната физическа активност (ФА), което е в съответствие с резултатите от други изследвания /Ortega/. Продължителното гледане на телевизия и работа с компютри повишават риска от НТ и затлъстяване сред детската популация. Проучването „enKid” установи, че деца, които прекарват повече от 2 часа на ден пред ТВ екрани имат 1.5 пъти по-висок риск от затлъстяване /Serra-Majem/. Влиянието на ТВ върху теглото се свързва с обездвижването, повишената експозиция на децата на реклами и последвала повишена консумация на рекламирани висококалорийни храни. Това се потвърждава и от нашите резултати, според които почти 80% деца се хранят пред ТВ, а времето прекарано пред приемниците и компютрите корелира пропорционално с консумацията на подсладени газирани напитки /Ochoa/.

Личните лекари, които според НРД трябва да осъществяват превенция на социално-значими заболявания, не се справят добре с проблемите на детското затлъстяване. Те не могат да го оценяват правилно, не виждат ползата от работа

със специалисти или смятат, че ресурсите им са недостатъчни, приемат го за самопредизвикан и неизбежен («генетичен») проблем.

Не само заседяването пред ТВ и намаляване на ФА активност е пагубна за здравето на детето. Чрез екрана децата са «бомбардирани» с нездравословни послания. Проучването относно рекламите, насочени към деца, представя данни относно излагането на българските деца на хранителни реклами чрез ефира на най-често гледаните телевизионни програми у нас (2007 г.). Данните са съизмерими с тези в Австрия и Белгия през 1996 г. - почти 3 реклами/час. Така ако все още децата у нас гледат средно по 2 часа телевизия на ден, те са изложени на близо 6 подобни реклами дневно, 42 реклами седмично или на 2190 реклами за 1 г. – значима експозиция на фона на данните за влиянието им върху разпространението на детско-юношеското затлъстяване, изискваща допълнително внимание. По-малката средна продължителност на хранителната реклама (23.6 ± 7.3 сек. срещу 29.5 ± 25.3 сек. за нехранителните, $p=0.043$) насочва към носеното от нея «по-лесно» внушение, съответно при по-малка цена за възложителите. Почти всички записани хранителни реклами бяха в противоречие с настоящите български препоръки за здравословно и балансирано хранене за детска възраст. Всички тези похвати са с очевидната цел да повишат желанието на детето за точно определена хранителна търговска марка. Както наскоро писаха Grills&Halyday /2009/, представете си какво влияние би имал мускулест и слаб Дядо Коледа, каращ колело или кънки и похапващ суров морков, вместо пълничкия седнал в шейната чичко, пийващ Кока-Кола и хапващ сладки! Във връзка с необходимостта да се защитят децата от агресивно насочената реклама на нездравословни храни по време на детски ТВ предавания са създадени регулаторни подходи в повече от $\frac{3}{4}$ от страните от доклада на СЗО от 2004 год. Напр. в Швеция са забранени ТВ реклами за деца под 12 год.; в Белгия са забранени реклами по време на детски предавания, както и 5 мин. преди и след тяхното излъчване. За да подкрепи тези усилия, международна работна група прие т. нар. **Принципи от Сидни** /International Obesity Task Force. The Sydney Principles: Guiding principles for achieving a substantial level of protection for children against the commercial promotion of foods and beverages, 2006. www.ietf.org/sydneyprinciples/. У нас няма специални изисквания към ТВ хранителни реклами. Националният план за действие «Храни и хранене» постулира, че «здравето на българското население ще се подобри чрез подобряване на храненето и намаляване на риска от свързаните с него заболявания» (www.fnar.government.bg). В него или в други документи, които са ни достъпни, няма такива правила, но се предвижда изработването им в срок 2008-10 г. – поредният пропуснат срок, докато затлъстяването непрекъснато расте. Пропускането на възпитание на здравословен начин на живот и хранителен избор във възрастта до 5-6 год. е пропуск с огромен импакт, тъй като се отразява на целия живот на човека и неговото поколение, за което той е ролеви модел. Именно затова съвременните интервенционални програми са насочени не само към най-малките деца, но и към техните семейства, «пропуснати» в предходни периоди.

ОСНОВНИ ИЗВОДИ:

1. Настоящото проучване идентифицира по-ниското тегло при раждане на майките, по-малкото им наддаване по време на бременността и по-ниския им ръст, по-добрия материален статус, тютюнопушенето и вредностите по време на бременността, като най-важни за раждане с малки размери.
2. Децата, родени МГВ, не показват сигнификантни разлики в средните ръст, тегло, ИТМ и ПИ в перипубертетна възраст спрямо родени АГВ връстници, с изключение само на ръста на момичетата, който е сигнификантно по-нисък. Таргетният ръстов обхват (среднородителски ръст) на родените МГВ, както и актуалният им ръст, не се различават от този на техните АГВ връстници
3. Родените МГВ деца демонстрират постнатално наваксване в растежа на ръст и ИТМ, които са по-добре представени във възрастта до 10 год. и в проучването от 2002 г., отколкото през 2007 г. Общо 12% от тях не демонстрират наваксване.
4. Родените МГВ деца, които не наваксват на ръст до 2-та постнатална година, в перипубертетна възраст са най-голямо съдържание на общи масти (ММ) и на абдоминални телесни мазнини (ОТ). Децата, които наваксват на ИТМ до 8 год. възраст и са родени МГВ, са по-ниски, по-леки и със сигнификантно по-малко количество безмастна маса. Налице е латералност, с по-добро представяне на лява телесна половина при родените МГВ.
5. Децата, родени МГВ, не показват сигнификантни разлики в измерените чрез метода на кожните гънки и антропометрия мазнини, диаметри и обиколки, спрямо АГВ връстници, макар че тенденцията е към по-високи стойности при родените с малки размери.
6. Всички показатели за общо (ИТМ) и абдоминално (ОТ) затлъстяване стръмно са се увеличили за период от 5 г. както при родените МГВ, така и при родените АГВ. Относителният дял на деца с приеманото като критерий за повишен риск съотношение $ОТ/Р > 0.5$ се е увеличило сигнификантно четирикратно за същия период, а при родените МГВ се е утроило.
7. Не се откриват разлики в относителния дял на кърмени деца между двата периода на изследване (2002 и 2007 г.), но родените през 2007 г. са кърмени по-дълго време. Родените АГВ деца и от двата периода са кърмени по-дълго.
8. Честотата на налични пубертетни белези при момичетата е еднаква, а при момчетата е по-висока при родените АГВ. Налице са данни за по-изразено адренархе при родените МГВ деца. Родените МГВ с изолирано пубархе са с по-изразено натрупване на общи и абдоминални мазнини. Хормоналното мильо и при двата пола пряко корелира с показателите за мастна и безмастна телесна маса, с размерите при раждане, актуалния ръст и ОТ.
9. При родените МГВ перипубертетни деца са налице тенденции и сигнификантно проявени фактори на повишен метаболитен риск от адултна заболяемост (НОМА-IR, SHBG, адипонектин, $TNF-\alpha$, IL-6), като повечето корелират както помежду си и с параметри на сърдечно-съдовия риск (САН и ПЧ), намален ехографски бъбречен обем, намалени размери при раждане, така и с показателите на повишено съдържание на общи и абдоминални масти (в двете подпроучвания) и с повишен % телесни мазнини.

10. Най-лош метаболитен профил с висок НОМА-IR, най-нисък адипонектин и SHBG, най-високо САН имаха децата с най-висок относителен дял на телесните мазнини. Оценката с отчитане влиянието на размерите при раждане не променя нито една тенденция, а заедно с ПИ е основният фактор, корелиращ с нивото на адипонектина.
11. При вече настъпило абдоминално затлъстяване, родените МГВ деца имат най-неблагоприятен рисков профил (най-нисък адипонектин, най-висок серумен инсулин и НОМА-IR). Те имат сигнификантно по-високо СрАН, както и др. фактори на кардиометаболитен риск (по-висок ALAT и hsCRP).
12. Родените МГВ деца са със сигнификантно по-високо САН и ПН, независимо от пола. Момчетата, независимо от размерите при раждане, са със сигнификантно по-висока ПЧ. САН и ДАН корелират с количеството общи и абдоминални мазнини в организма, с рисковия маркер SHBG и с повишен кортизол. СрАН в предпубертетна възраст (2007 г.) корелира сигнификантно с НОМА-IR, ALAT, ОТ и МГВ/АГВ статус при раждане.
13. Родените МГВ предпубертетни деца имат сигнификантно по-малки ехографски бъбречни размери, особено напречни, и БО спрямо АГВ контролите. Тези показатели зависят най-вече от размерите при раждане, както и от общите телесни мазнини и абдоминалното затлъстяване, отколкото от останалите антропометрични показатели по време на изследването (ръст, актуален ръст, тегло и ИТМ). Родените МГВ предпубертетни деца не показват по-голям относителен дял на неоткрити до момента леки бъбречни аномалии.
14. Намаленият БО корелира сигнификантно със САН, ДАН, SHBG и наличие на пубертет, като всички корелации са в посока на повишен кардиоренален риск. Най-важно пряко пропорционално значение за БО има безмастната маса, която е сигнификантно по-малко изразена при родените МГВ деца.
15. Изработените на базата на срезови проучвания таблици и изгладени персентилни криви за ИТМ за български градски деца на възраст 3 до 18 год. показват значимо увеличение в средните стойности и стойностите над средната, особено в по-малката възраст, като напълно изчезва спадът на ИТМ, характерен в по-ранни проучвания за възрастта между 3 и 6 год.
16. Изработените на базата на срезови проучвания таблици и изгладени персентилни криви за ОТ за български градски деца на възраст 3 до 18 год. показват рязко увеличение в персентилните стойности и за двата пола още след 4 год. възраст, като по-стръмно е увеличението в персентилите над медианата (50-ти персентил).
17. При деца в предучилищна възраст (3-6 год.) е налице тенденция към увеличаване на наднорменото тегло (13.2%) и затлъстяването (6.2%), сигнификантна при момчетата.
18. За период от 16 години (1992 - 2007 год.) честотата на детското затлъстяване в предпубертетна възраст у нас се е утроила. Средната мастна маса се е увеличила с 8% в последните 6 години.
19. Освен обичайните фактори, увеличаващи честотата на детското затлъстяване (ИТМ на родителите, фамилна обремененост, по-ниска честота на кърмене), в най-важни фактори напоследък се превръщат намалената

физическа активност и заседяло поведение, дълго заседяване и хранене пред телевизора и компютъра, повишена консумация на газирани напитки.

20. Личните лекари у нас все още недооценяват проблема с детското затлъстяване, нямат познания и ресурси, нито задължение да му обръщат повече внимание. Специалността на личните лекари пряко влияе върху тяхното отношение към децата със затлъстяване.

21. Децата у нас са изложени средно на 2.99 нездравословни хранителни реклами на час. Използват се всякакви подвеждащи и привлекателни маркетингови стратегии, за да се привлече внимание и закупи продукта.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

1. Настоящата работа е първото у нас и на Балканите и едно от малкото проучвания в световната литература, разглеждащи комплексно постнаталния растеж, съзряване и съдържание на телесни мазнини и някои рискови фактори за сърдечно-съдови, ренални и метаболитни заболявания според размерите при раждане в пери- и предпубертетна възраст.

2. Потвърждават се откритите в по-ранно наше изследване закономерности на постнаталния растеж и сходство в основните характеристики на растежа в сравнение с други популации, както и промени, свързани с общото увеличение на мастната маса сред детското население.

3. За първи път у нас се изследва подробно делът на безмастна и мастна маса, абдоминална мастна тъкан и редица други антропометрични показатели в популацията на родените МГВ деца чрез използване на отдавна утвърдени в практиката методи (кожни гънки и др. измервания). Проучването се нарежда сред малкото подобни в света.

4. Настоящата разработка е първа у нас, съобщаваща подробни данни относно началното пубертетно развитие на родените МГВ деца. За първи път са изследвани нива на полови стероиди, кортизол и маркер за адренархе (DHEA-S) при 10 год. деца, съпоставени със размерите при раждане.

5. За първи път у нас се публикуват доказателства за ролята на малките размери при раждане в комплекса от рискови фактори, отразяващи се върху АН и ПЧ още в перипубертетна възраст. В световен мащаб за първи път към известните факти при родените МГВ деца се прибавят комплексни данни от една източноевропейска страна в процес на социално-икономически преход.

6. Изследването на бъбречните размери чрез ултразвук в перипубертетна възраст е първо по рода си в света. За първи път се съобщава бъбречен обем и се търсят корелации с артериалното налягане (кардиоренален риск) в тази възраст. Направено е сравнение с наши по-ранни проучвания при млади възрастни, родени МГВ, и е открит по-малък дял леки, патологично незначими, отклонения в някои от бъбречните характеристики.

7. Оценка на инсулиновата резистентност (HOMA-IR) и свързаните с нея маркери за метаболитен риск (серумен инсулин, адипонектин, SHBG, TNF α , IL-6, и др.) се извършва за първи път у нас при родени МГВ перипубертетни деца, като резултатите недвусмислено доказват определящото съвместно влияние на малките размери при раждане в съчетание с постнаталното общо и

абдоминално затлъстяване. Маркери като Адипонектин и SHBG са изследвани изобщо за първи път у нас в тази възрастова група, като е потвърдено тяхното значение за оценка на метаболитен риск.

8. Определя се негативното отражение на постнаталното наваксване, особено на мастна маса (ИТМ, ПИ, ОТ, %ТМ), върху изследваните СС и метаболитни рискови маркери.

9. За първи път у нас и сред малкото в света се публикуват изгладени (LMS) персентилни криви за деца от 3 до 18 год. възраст за ИТМ и ОТ.

10. За първи път у нас се публикуват данни относно динамиката в честотата на детското затлъстяване, проследено с еднаква методика за период от 18 години. Регистрирано е епидемично увеличение в последните 5 години с особено сериозно покачване в по-малките възрастови групи.

11. За първи път у нас е направена оценка на увеличението на абдоминалното затлъстяване (измерено чрез ОТ) за период от 5 години, като е установено изключително бурно и значимо увеличение.

12. Направен е опит за оценка на основни фактори, допринасящи за бурното увеличение на затлъстяването:

- Експозиция на телевизионни реклами на детската аудитория;
- Намалена физическа активност и увеличено заседяване, дори при малките деца;
- Липса на професионално отношение към детското затлъстяване от страна на личните лекари.

ЗА ПРАКТИКАТА:

- ♦ Определя се мястото на малките размери при раждане в етиологията на ниския ръст и старта на пубертетното развитие в перипубертетна възраст;
- ♦ Изясняват се основните проблеми при перипубертетни МГВ деца и начините и времето за профилактична намеса с възможност за повлияване на късния кардиометаболитен и кардиоренален риск;
- ♦ Посочват се възможности за бъдещо ограничаване на ражданията на МГВ деца.
- ♦ Определена е като рискова за поява на затлъстяване предучилищната възраст, както и че мерките за превенция трябва да се вземат още пренатално.
- ♦ Изработени са напълно възможни за употреба в практиката изгладени персентилни криви, които могат да се ползват като стандарт за определяне на ИТМ и коремната обиколка (ОТ) при деца от 3 до 18 год. у нас.
- ♦ Очертват се възможни и актуални посоки за превенция и лечение на детското затлъстяване.

Заключение.

Надяваме се от настоящата работа да е станало ясно, че родените МГВ деца, макар и притежаващи метаболитни и органни особености за повишен болестен риск, подложени на систематични грижи още от раждането, биха преодолели този риск в голяма степен. Предпоставките у нас в бъдеще да се осъществи

правилното им наблюдение и лечение са свързани с изграждането на национална концепция и система за обхващането им. Честотата на МГВ ражданията годишно надвишат процента родени след асистирана репродукция деца (голяма част от които също са МГВ). Според декларираните приоритети това означава, че тяхното здраве е важно за нацията. Лечение с РХ, както бе показано в обзора на настоящата работа, и съдейки по откритите особености в телесния състав на родените МГВ български деца (увеличена мастна и намалена мускулна маса), би преодоляло голям дял от риска. Излишно е да се чака твърде дълго, защото след 2 г. възраст почти липсва наваксване в растежа. Сравнението с антропометрични референтни стандарти в ежедневната практика и особено при есенните профилактични прегледи би спомогнало за своевременно насочване на децата с нисък ръст за по-специализирана диагностика и лечение. Под референтните стойности се откриват и голям процент от деца с други нарушения в растежа, като още веднъж подчертаваме, че за родените МГВ е характерно увеличение на общите и абдоминални масти, но при по-ниското общо (видимо) тегло. За диагнозата е от голямо значение наличието на развита функционална диагностика на базата на детски ендокринологични клиники и центрове, както и адекватна, лесна за употреба и възможно най-безболезнена форма за приложение на РХ. Само така може да се очаква желание и участие на пациентите в използването му.

Въз основа на всички тези данни си позволяваме да предложим следния

Алгоритъм за поведение при МГВ деца

1. Разпознаване (диагностициране) на родените МГВ деца както сред доношените, така и сред недоношените деца, още при раждането.
2. Предаване на тази информация на ОПЛ по установен ред и информиране за родителите за особеностите на бъдещите растеж и развитие на детето /листовки за пациента на достъпен език, разговор с ОПЛ/.
3. Редовна антропометрия и насочване към детски ендокринолог/Клиника в случай на липса на наваксващ растеж след навършване на 2 год. възраст.
4. Превенция на основните постнатални рискови фактори за заболяемост (общо и абдоминално затлъстяване) чрез информиране относно ролята им веднага след раждането и правилно хранене/физическа активност.
5. Наблюдение и ранно лечение за наличие на късни заболявания – хипертония, исхемична болест на сърцето и др.

В заключение, родените МГВ деца са добре отграничена и лесна за диагноза, наблюдение и лечение група от пациенти, разпознаваема във всички възрасти. Необходимо е само едно – освобождаване от клиничната инерция, за да станат тези условно здрави пациенти наистина по-здрави.

Проблемът със **затлъстяването** и особено **абдоминалното затлъстяване** не само при родените МГВ, а в цялата ни детска популация, е много по-сериозен поради мащабността си и поради засягането на деца от все по-ранна възраст. Надяваме се с тази работа да сме успели да покажем неговите застрашителни мащаби и реалната необходимост от незабавни действия на различни нива. Създадени са достатъчно чужди и национални бази данни за сравнение и мониториране на процеса и сме сигурни, че такива възможности

ще има и в бъдеще. У нас вече има елементи на държавна политика в борбата със затлъстяването, напр. въведената схема за хранене, прием на вода и плодове в детските градини. На базата на посочените проучвания можем да набележим някои мерки, които биха довели до бързи успехи и които са се оказали вече ефективни в международен аспект.

Мерки за борба със затлъстяването.

1. По-активна, сериозна и непрестанна научно-изследователска работа в областта на общественото здравеопазване и педиатрията, с успоредно представяне на резултатите пред всички заинтересовани страни (политици, медии, общественост, училище, родители, местна власт и др.).
2. Обединяване на всички експерти при изготвяне на стратегии и планове за действие в по-дългосрочен аспект. Време е да се прекрати съревнованието за заемане на позиция като „най-добър експерт” и схващането за затлъстяването като „лесен” и „простичък” проблем. Да се осигури приемственост и устойчивост на постигнатите резултати.
3. Използване на всички средства (научни дружества и проекти, научни и популярни печатни и интерактивни издания, социални мрежи, кампании на политици и др.) за повишаване на знанията на цялото общество за съществуващия проблем, свързан със затлъстяването. Да се работи активно за преодоляване на стигматизацията и отношението към затлъстяването като към „самопредизвикан” проблем, за който е виновно само семейството и детето.
4. Търсене на възможности на местно, регионално и национално ниво здравословният избор да се превърне в по-достъпния избор.
5. Специално внимание към най-малките и техните семейства – още при планиране на бременността, по време на бременността, по време на кърмаческата и ранната детска възраст, когато се „програмират” темповете на растеж и се оформя хранителният избор. Активна борба за преодоляване на негативни явления като еднообразен избор, неophobia, отказ от консумация на зеленчуци и плодове.
6. Специален фокус върху кърменето „при поискване” и извън кърмаческа възраст, режима на хранене, времето за внасяне на немлечни храни – фактори с ясно значение за увеличение на затлъстяването, особено при групи деца с допълнителен риск (родени МГВ или ГГВ, фамилно обременени със затлъстяване и асоциирани заболявания, деца с неврологични и поведенчески отклонения и др.).
7. Редовно отчитане на резултатите от предприетите мерки и изнасянето им пред всички заинтересувани страни.

Само така един дълбоко заложен в същността на човека процес, какъвто е складирането на неизползваната хранителна енергия, допринесъл толкова много за оцеляването и за увеличаване на продължителността на живота на хората, няма да бъде превърнат в самоубийствен и пагубен за човешвото!

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Stettler N, **V Iotova**. Early growth patterns and long-term obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010, 13(3): 294-99. [Epub ahead of print]
2. Galcheva S, **V Iotova**, V. Stratev. Television food advertising directed to Bulgarian children. *Arch Dis Child* 2008, 93(10): 857-61
3. Galcheva SV., **VM Iotova**, YTYotov, KP Grozdeva, VK Stratev, VI Tzaneva. Waist circumference percentile curves for Bulgarian children and adolescents aged 6-18 years. *Intern J Pediatric Obesity* 2009, 4(4): 381-88. E-pub Apr 3
4. **Iotova V**, S Galcheva, K Petrova. Obesity is increasing fast among Varna school children in the last 5 years (2002-2007). *Scr Sci Med* 2009, 41(1):31-34
5. **Йотова В**, К Петрова, В Цанева. Честота и риск от затлъстяване сред зрелостници от гр. Варна. *Педиатрия* 2005, 1: 31-34
6. **Йотова В**. Метаболитен синдром в детската възраст – проблеми, перспективи и практически подходи. *Педиатрия* 2005, Supplement за общопрактикуващия лекар, 1: 29-33
7. Галчева С., **Йотова В**., Маджова В., В. Цанева. Подход към детско-юношеското затлъстяване в общомедицинската практика. *Социална медицина* 2006, кн. 4: 7-11
8. **Йотова В**, И Стоева, К Петрова, Й Йотов, А Начева, Т Русева, Е Дянков, Г Караджова, Б Тошкина. Родените малки за гестационната си възраст деца на 10 год. възраст – пубертетно развитие и някои маркери на повишен метаболитен риск. *Ак. и гинекология*, 2007, 46 (suppl. 1): 13-19
9. **Йотова В**. Трите “Е-та” на детското затлъстяване /епидемиология, етиология и ерадикация/ - каква е действителността в света и на Балканите, I-ва част, *Социална медицина* 2007, кн. 3: 39-42
10. **Йотова В**. Трите “Е-та” на детското затлъстяване /епидемиология, етиология и ерадикация/ - каква е действителността в света и на Балканите, II-ра част, *Социална медицина* 2007, кн. 4: 17-20
11. Галчева С., **В. Йотова**, К. Петрова, В. Стратев, В. Цанева. Честота на затлъстяване и наднормено тегло сред деца и юноши от град Варна. *Педиатрия*, 2009, 4: 15-18
12. **Йотова В.**, С Галчева. Предизвикателства в областта на детското затлъстяване в България и на Балканите. *Педиатрия* 2011, кн. 1, 11-14
13. **Йотова В**. Децата, родени малки за гестационната си възраст – защо е необходимо разпознаването им в ежедневната клинична практика. *Педиатрия* 2011, Supplement за общопрактикуващия лекар 1: 59-63
14. **Йотова В**, Д Близнакова, А Начева, Е Дянков, К Петрова. Ултразвукови изследвания на отделителната система в търсене на рискови фактори за адултна заболяемост при предпубертетни деца, родени малки за гестационната си възраст. *Изв. на Съюза на учените* 2011, XVI (1): 16-21
15. Латева М, С Галчева, Н Ушева, **В Йотова**. ОТ и ИТМ сред деца в предучилищна възраст от гр. Варна и връзката им с някои поведенчески детерминанти, свързани със затлъстяването. *Педиатрия* 2011, 2: 36-39

16. **Йотова В.** Увеличава ли се затлъстяването сред децата у нас? *Изв. на Съюза на учените*, 2011, том XVI, кн. 1: 11-15
17. **Iotova V.**, V Tzaneva, I Stoeva¹, K Petrova. Adrenarche And Pubertal Markers In 9-year Old Children Born Small For Gestational Age (SGA). 43rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, 11-13.09.2004, Basel, Switzerland. *Horm Research* 2004, 62(suppl 2): P2-279, p. 79
18. **Iotova V.**, I. Stoeva¹, K. Petrova, D. Bliznakova, Y. Yotov, V. Tzaneva, E. Dyankov. Markers Of Higher Cardiovascular Risk In 9-year Old Children Born Small For Gestational Age (SGA). 43rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, 11-13.09.2004, Basel, Switzerland. *Horm Research* 2004, 62(suppl 2): P2-712, p. 195
19. **Iotova V.**, B. Toshkina, Y. Yotov, I. Stoeva, K. Petrova, V. Tzaneva. Adiponectin is reduced in 10-year-old children born small for gestational age (SGA). 45nd Annual Meeting of ESPE, Rotterdam, The Netherlands, June 30-July 3, 2006. *Horm Research* 2006; 65 (suppl 4): PO2-596, p. 173
20. **Iotova V.**, S. Galcheva, Y. Yotov, K. Petrova, D. Bliznakova. Obesity prevalence in increasing fast among Bulgarian prepubertal children in the last 18 years (1989-2007). 47th Annual Meeting of ESPE, Istanbul, 22-25 Sept 2008. *Horm Research* 2008: PO2-278
21. Galcheva S, **V Iotova**, K Petrova, V Stratev, V Tzaneva. Overweight and obesity prevalence among urban Bulgarian children. 17th European Congress on Obesity (ECO2009), Amsterdam, The Netherlands, 6-9 May 2009. *Obesity Facts* 2009, 2 (Suppl. 2); 122: T2: PO141
22. **Йотова В.**, И. Стоева, К. Петрова, Б. Тошкина, В. Цанева. Променени ли са някои хормонални фактори, свързани с повишен метаболитен риск, у малки за гестационната си възраст (МГВ) деца. 8-ми Национален конгрес по ендокринология. 19-21 октомври 2006 г., Пловдив. *Ендокринология* 2006, vol. XI, 3 (Suppl.): 116
23. Галчева С., **В. Йотова**, Й. Йотов, Б. Тошкина, М. Стрийт, С. Танчева, Е. Дянков. Промени в метаболитните и възпалителни маркери при предпубертетни деца с абдоминално затлъстяване. IX национален конгрес по ендокринология, 15-17 апр. 2010 г., Пловдив, Сб. резюмета, стр. 143-44
24. **Йотова В.** «Слабите пълни» деца – един negliжиран проблем на бъдещето. Балкански конгрес по педиатрия, Пловдив, 31.05.-02.06.2012 г.

Благодарности. Авторът благодари на всички деца, техните семейства и лекари, взели участие като доброволци в изследванията; на Фонд „Медицинска наука” към МУВ за финансиране на 2 от проучванията (2002 г. и 2007 г.) и на ESPE Research Fund (2008г.); на УМБАЛ „Св. Марина”-Варна, за осигуряване на условия за извършване на изследванията. Авторът изказва искрените си благодарности за участието им като ауксолози, изследователи (клинични и ултрасонографисти), лабораторни анализатори, медицински сестри и организатори, на следните колеги, без които тази работа нямаше да бъде факт:

Доц. д-р Анастасия Начева-Цачева, доктор

Доц. д-р Кера Петрова-Гроздева, доктор

Доц. д-р Емил Дянков, доктор

Доц. д-р Димитричка Близнакова, доктор

Доц. д-р Ива Сточева, доктор

Д-р Соня Галчева, доктор

д-р Мина Латева, докторант

Инж. Русева, д-р Караджова, д-р Тошкина, м.с. Галя Атанасова, м.с. Галя Димова, м.с. Мария Станойкова, м. лаб. Севдалина Михайлова